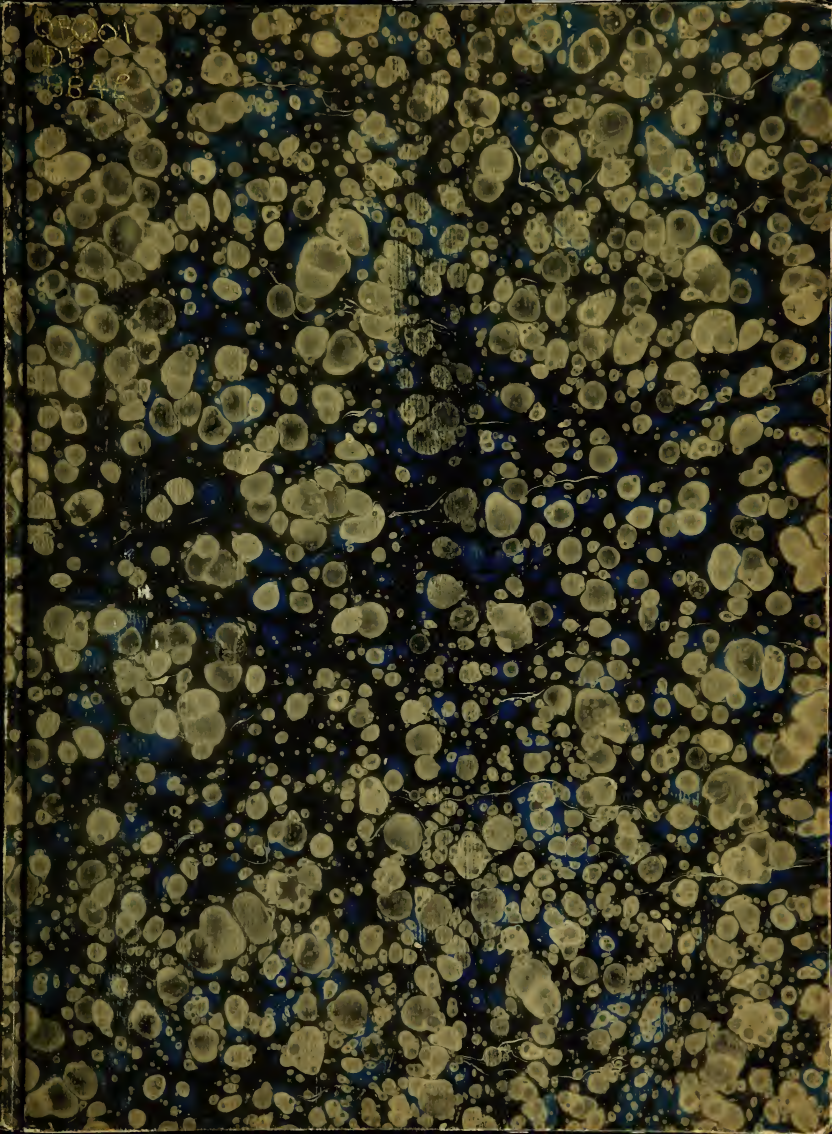
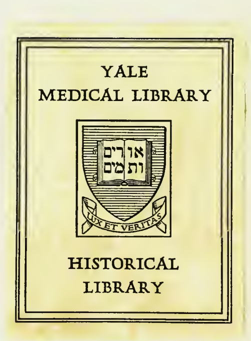



YALE
MEDICAL LIBRARY
אורים
ותמים
LUX ET VERITAS
HISTORICAL
LIBRARY


Harvey Cushing

59 **LOEFFLER, FRIEDRICH. Untersuchungen über die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphtherie** beim Menschen, bei der Taube u. beim Kalbe. Berlin, K. Ges.-Amt, 1884. 79 pp. 4to. Boards. $ 8.50

Behring, Gesch. der Diphtherie, p. 73 ff. One of the classic works on bacteriology. A year before Klebs had found a bacillus, which was very probably identical with Löffler's. The scientific proof, according to Henle's and Koch's postulates, is brought here for the first time. Behring says on Löffler's work: ,,A work of impressive completeness. Only in insignificant details it had to be completed by later authors. By Löffler's discovery newly the eminent usefulness of the methods discovered by Koch was demonstrated''.
The excellent work of Loeffler is the first, in which the breeding of pure cultures of diphtheria bacillus and the successful inoculation into animals was demonstrated (as Klebs himself wrote in ,,Allg. Pathologie'' p. 203. See no. 32).



Printed in Germany

Untersuchungen

über die

Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphtherie beim Menschen, bei der Taube und beim Kalbe

von Dr. **Friedrich Loeffler,**

Königl. Preuss. Stabsarzt, commandirt als Hülfsarbeiter zum Kaiserlichen Gesundheitsamt.

I. Die Diphtherie beim Menschen.

Am Beginn meiner Arbeit halte ich es für nothwendig, meinen Standpunkt hinsichtlich der Begriffe „Diphtherie“ und „Diphtheritis“ klar zu legen. Mit „Diphtherie“ bezeichne ich in der nachfolgenden Arbeit die in sich abgeschlossene, ein Ens morbi gleich den Masern und Pocken darstellende, seit Jahrhunderten constante, epidemisch auftretende Infectionskrankheit, während ich unter „Diphtheritis“ ausschliesslich eine bestimmte pathologisch-anatomische Form der Gewebsveränderung verstehe, welche ausser anderen Formen der Gewebsveränderung bei der Diphtherie vorkommt.

Sechzig Jahre nahezu sind verflossen, seit Bretonneau seine berühmte, noch heute mustergiltige Schilderung der Diphtherie geliefert hat. Viele Forscher haben seit jener Zeit mit Energie daran gearbeitet, die Aetiologie dieser Krankheit klar zu stellen, aber trotz alledem haben wir bis heute kein Ergebniss zu verzeichnen, welches sich der allgemeinen Zustimmung erfreuen könnte. Die Verhandlungen des Congresses für innere Medicin, welcher im April d. J. zu Wiesbaden getagt hat, geben ein deutliches Bild der vielfach auseinandergehenden Ansichten, welche in den massgebenden medicinischen Kreisen herrschen. Diese Disharmonie der Anschauungen ist begründet in dem Wesen der Krankheit selbst. Das Bild des Einzelfalles ist ein sehr verschiedenes nach dem Alter der Patienten, nach der Bösartigkeit der Epidemie und nach dem Stadium, in welchem der Fall zur Beobachtung gelangt. Besonders aber sind es die überaus häufig hinzutretenden Complicationen, welche das Bild verwischen, so dass es oft schwer ist, zu entscheiden, ob eine Veränderung auf Rechnung der Complication oder auf Rechnung der Krankheit selbst zu setzen ist. Dazu kommt noch, dass viele, ihrem Wesen nach durchaus verschiedene, entzündliche Erkrankungen der Rachengebilde Veränderungen bedingen, welche von den durch das Virus der Diphtherie erzeugten nicht zu unterscheiden sind. Das einzige pathognomonische Unterscheidungsmerkmal ist das ätiologische Moment, und dieses soll ja gerade aus der Untersuchung der Einzelfälle sich ergeben. Aber noch ein anderer Umstand ist es, welcher das ätiologische Studium der Diphtherie ganz besonders erschwert. Das Virus der Diphtherie muss belebter, organisirter Natur sein. Die Gründe für diese Annahme sind so oft dargelegt und allgemein anerkannt, dass wir von einer Aufzählung derselben hier absehen können. Das Virus wird also durch irgend einen Mikroorganismus repräsentirt. Nun aber spielt sich die Krankheit an der Oberfläche von Schleimhäuten ab, welche mit der Aussenwelt und den

in ihr sich vorfindenden Keimen von Mikroorganismen andauernd in innigster Berührung stehen. Eine grosse Zahl der Mikroorganismen, welche in der Luft, in den Speisen, in den Getränken enthalten sind, finden schon bei ganz normalen Verhältnissen in den zahlreichen, mit Mundschleim, zu Grunde gegangenen Epithelien, Speiseresten erfüllten Nischen und Buchten der Rachenhöhle günstige Bedingungen für ihre Weiterentwickelung: um wie viel günstigere aber noch dann, wenn durch Entzündungen und Exsudationen in diesen Körperhöhlen reichliche Mengen eiweissreicher organischer Substanzen producirt und angehäuft werden. Es ist daher selbstverständlich, dass wir auch in den durch die Diphtherie gesetzten Schleimhautproducten allen jenen saprophytischen kleinsten Lebewesen wieder begegnen werden, welche schon in der normalen Mund- und Rachenhöhle angetroffen wurden. Die Schwierigkeit in diesem Wirrwarr von Mikroorganismen die event. essentiellen von den accidentellen zu unterscheiden, ist daher überaus gross. Das Studium der Geschichte der Diphtherie-Forschungen liefert uns den Beweis, dass dieser Punct in der That die Klippe darstellt, an welcher die Mehrzahl der Forscher gescheitert ist. Die näheren Gründe dafür finden wir einmal in der bis vor Kurzem sehr geringen Kenntniss der verschiedenen Mikroorganismenarten überhaupt, besonders aber in den ungenügenden, zur Unterscheidung der differenten Arten nicht ausreichenden Untersuchungsmethoden, welche allgemein zur Anwendung gelangten, ehe Koch durch seine sicheren und einfachen Methoden Licht und Klarheit in dieses ganze Forschungsgebiet brachte.

Weshalb wählten nun aber, könnte man fragen, die verschiedenen Forscher gerade die dem Eindringen fremder Keime in hervorragender Weise ausgesetzten Schleimhautproducte zum Gegenstand ihrer Untersuchungen und nicht vielmehr die vor äusseren Verunreinigungen geschützten inneren Organe? Ohne Zweifel deshalb, weil die Anwesenheit des Virus in diesen Producten mit Sicherheit festgestellt war durch die Beobachtung von Infectionen von zahlreichen Individuen, namentlich Krankenpflegern und Aerzten, welche ihre Rachenschleimhaut z. B. durch Saugen an Tracheotomie-Canülen zur Abwehr plötzlich drohender Erstickungsgefahr, mit diesen Producten in Berührung gebracht hatten, während für die infectiösen Eigenschaften anderer Körpertheile und Säfte von Diphtherie-Kranken stringente Beweise fehlten. Die Durchforschung der inneren Organe konnte natürlich nicht vernachlässigt werden, da manche Symptome, wie z. B. der Eiweissgehalt des Urins, plötzlicher Collaps, consecutive Lähmungen u. s. w. auf ein Betheiligtsein der Nieren, des Herzens, der Centralorgane hinwiesen. Immerhin blieb aber aus dem bereits erwähnten Grunde das Hauptinteresse auf die locale Affection concentrirt.

Bevor wir nun mit den von den verschiedenen Forschern gemachten Funden und deren Bedeutung für die Aetiologie der Diphtherie uns beschäftigen, dürfte es nicht ohne Interesse sein, einen Blick zu werfen auf jene Untersuchungen, welche über die pathologisch-physiologischen Bedingungen der Entstehung derartiger localer Schleimhautveränderungen, wie sie bei der Diphtherie vorkommen, Licht verbreitet haben. Auf die pathologisch-histologischen Untersuchungen näher einzugehen, liegt nicht im Plane dieser Arbeit. Ich verweise hier auf die zahlreichen Arbeiten von Virchow, Wagner, Buhl, Cornil und Ranvier, Oertel, Steudener, Senator, Schweninger, Zahn u. Anderer.

Virchow war es, welcher zuerst die verschiedenen Formen dieser Schleimhautveränderungen scharf präcisirte und in catarrhalische, fibrinöse und diphtheritische unterschied. Weigert trennte die fibrinöse Form in die croupöse und pseudodiphtheritische. Die croupöse und pseudodiphtheritische Exsudationsform gehören zusammen, sie unterscheiden sich nur dadurch, dass bei der croupösen Form die fibrinöse Exsudation über die Zellenauswanderung überwiegt, während bei der pseudodiphtheritischen, trotz fehlender Eiterung, eine ausserordentlich reichliche Auswanderung von Zellen statt hat, so dass die Membran fast nur aus fibrinös degenerirten Zellen zusammengesetzt erscheint.

Versuche über die künstliche Erzeugung diphtherischer Schleimhautveränderungen sind von zahlreichen Forschern mit Erfolg angestellt worden. So gelang es schon Bretonneau durch Injection von Olivenöl mit Cantharidentinctur in die Trachea eines Hundes eine pseudomembranöse Entzündung zu erzeugen, noch bessere Erfolge hatte Delafond durch Einführung

von Chlor, Sublimat, Arsenik, Schwefelsäure, Sauerstoff und Ammoniak. Am geeignetsten für derartige Versuche erwies sich das Ammoniak, welches deshalb von den späteren Forschern Reitz, Oertel u. s. w. bevorzugt wurde.

Weigert[1]) gebührt das Verdienst, die Bedingungen für die Entstehung der verschiedenen Formen der Schleimhautveränderungen experimentell festgestellt zu haben:

Die catarrhalische Erkrankung entsteht, wenn ein Reiz die Schleimhaut trifft, welcher zwar die Epithelschicht krankhaft modificirt, aber nicht vollständig zerstört. Ist das Epithel untergegangen, die Schleimhaut aber intact, so entsteht die croupöse resp. pseudodiphtheritische Form. Bei der eigentlichen Diphtheritis (im rein anatomischen Sinne), dem specifischen Absterben von Gewebstheilen der Schleimhaut selbst, wird das untergehende Gewebe in eine derbe, dem geronnenen Fibrin ähnliche Substanz umgewandelt. Da bei oberflächlichen Necrosen, durch traumatische Abtödtung z. B., gewöhnlich eine solche specifische Verwandlung des abgetödteten Theiles in eine derbe geronnene Masse nicht statt hat, so muss bei der diphtheritischen Necrose noch etwas hinzukommen, um den Process zu vollenden: eine Durchtränkung der necrotischen Theile durch fibrinogenhaltige Lymphe. Am ehesten kann man sich eine solche Durchtränkung zu Stande kommen denken, wenn während des Absterbens die Saftwege offen bleiben oder wenn eine successive Abtödtung in ganz dünnen Schichten erfolgt. Bei dieser Form der Abtödtung wird diejenige Schleimhautschicht zerstört, welche die fibrinöse Exsudation auf die Oberfläche ermöglicht. Wenn man daher Diphtheritis mit Croup oder Pseudodiphtheritis combinirt findet, so kann man immer annehmen, dass diese Exsudationen vorher erfolgt sind.

Sehr viel häufiger als die diphtheritische Schleimhautveränderung findet sich bei der Diphtherie die croupöse resp. pseudodiphtheritische Form, erstere in der Trachea, letztere im Rachen. Da die Necrose des Epithels bei intacter Schleimhaut für ihr Zustandekommen Vorbedingung ist, so kann man nicht umhin, sich die Wirkung des Diphtherie-Virus ähnlich der des Ammoniaks als eine von aussen nach innen vorschreitende vorzustellen. Diese Untersuchungen stützen daher die Ansicht, welche die Diphtherie als eine locale Rachenaffection beginnen lässt, gegenüber der Anschauung, welche die Rachenaffection als eine secundäre Wirkung des an irgend einer Stelle aufgenommenen und im Blute kreisenden Virus auffasst: wie dieses in ähnlicher Weise mit den secundären Affectionen der Nasenschleimhaut bei der Rotzkrankheit der Fall ist.

Heubner[2]) hat neuerdings die Weigert'sche Auffassung etwas modificirt. Er ist auf Grund seiner Versuche zu dem Resultate gekommen, dass ausser der Necrose des Epithels eine krankhafte Alteration der oberflächlich gelegenen Capillaren und Venen, bei fortbestehender Blutcirculation in denselben, zum Zustandekommen einer croupösen oder pseudodiphtheritischen Auflagerung nothwendig ist. Nach Heubner's Ansicht können die Veränderungen zu Stande kommen sowohl durch directe Einwirkung des Giftes auf die Zellen, als auch auf indirectem Wege, z. B. durch Reizung der Vasomotoren der betreffenden Schleimhautgebiete. Im ersteren Falle könne das Gift entweder von aussen her eindringen, oder aber mittelst des Blutstromes an die betreffenden Orte gelangen. Anzuerkennen sind nach der Theorie diese verschiedenen Möglichkeiten ohne jeden Zweifel, wahrscheinlich ist jedoch nur die Annahme einer localen Einwirkung des Virus von aussen her, besonders deshalb, weil für diese letztere noch andere gewichtige Momente sprechen, wie z. B. die häufige, ganz circumscripte Begrenzung des Processes einerseits und andererseits wiederum das allmälige Weiterkriechen desselben auf benachbarte, aber zu ganz verschiedenen Gefäss- und Nervenbezirken gehörende Schleimhautpartien. Sehr acut erkrankte Kinder klagen sofort über Schmerzen im Halse; und bei der Untersuchung findet man fast immer schon locale Symptome, so besonders jene feinen reifartigen Beläge, an deren Stelle dann nach kurzer Zeit dicke Exsudatmassen auftreten. Mit der localen Ausbreitung des Processes hält ferner das Fieber gleichen Schritt — kurz alles spricht dafür, dass die local erkrankten Schleimhautstellen die Eingangspforten und die Hauptentwicklungsstätten des Virus darstellen. Besonders

---

[1]) Virchow's Archiv. Bd. 70 und 72.

[2]) Die experimentelle Diphtherie. Gekrönte Preisschrift. Leipzig 1883.

beweisend für die locale Natur der Diphtherie sind endlich die Fälle, in welchen an anderen Körperstellen nachweislich eine Infection stattgefunden hat und in welchen die characteristischen schweren Lähmungserscheinungen nachfolgten, ohne dass zu irgend einer Zeit eine Betheiligung der Rachenorgane sich hätte nachweisen lassen. Als Beispiel möge der von Paterson[1]) beobachtete Fall dienen: Ein Pächter, welchem bereits zwei Kinder durch die Diphtherie entrissen waren, führte bei einem Erstickungsanfalle seines dritten gleichfalls schwer erkrankten Kindes seinen Zeigefinger, an welchem er eine ziemlich frische Verletzung hatte, in den Rachen ein, um das Athmungshinderniss zu beseitigen. Es entwickelte sich ein membranöser Belag auf der Fingerwunde, welcher unter schweren Allgemeinerscheinungen sich fast über den ganzen Finger ausdehnte. Nach einiger Zeit heilte der Finger; die Rachenschleimhaut war nicht afficirt. Mehrere Wochen später stellten sich schwere Lähmungserscheinungen der Beine und dann auch der Arme ein, welche erst nach vier Monaten bei der eingeleiteten Behandlung zurückgingen. Der Verlauf entsprach daher durchaus dem einer typischen Diphtherie, mit dem Unterschiede nur, dass der in dem gewöhnlich primär inficirten Rachen sich abspielende Localprocess in diesem Falle an der unzweifelhaft primär afficirten Fingerwunde seinen typischen Ablauf nahm.

Wenn nun die Diphtherie eine durch Mikroorganismen bedingte Krankheit ist, so müssen sich auch bei ihr jene drei Postutale erfüllen lassen, deren Erfüllung für den stricten Beweis der parasitären Natur einer jeden derartigen Krankheit unumgänglich nothwendig ist:

1) Es müssen constant in den local erkrankten Partien Organismen in typischer Anordnung nachgewiesen werden.

2) Die Organismen, welchen nach ihrem Verhalten zu den erkrankten Theilen eine Bedeutung für das Zustandekommen dieser Veränderungen beizulegen wäre, müssen isolirt und rein gezüchtet werden.

3) Mit den Reinculturen muss die Krankheit experimentell wieder erzeugt werden können.

Sehen wir nun zu, in wie weit die verschiedenen Forscher diesen drei Postulaten genügt haben.

Der erste, welcher die Diphtherie als eine durch pflanzliche Gebilde erzeugte Krankheit auffasste, war Laycock[2]) in Edinburg. In einer am 29. Mai 1858 veröffentlichten Arbeit betrachtete er die Diphtherie als Product einer Vegetation des Oidium albicans, eine Anschauung, welche jedoch schon im darauf folgenden Jahre von Thomas Hillier[3]) als unrichtig zurückgewiesen wurde, da nicht das Oidium albicans, sondern der Leptothrix buccalis in den Pseudomembranen sich finde, letzterem aber eine Bedeutung für die Diphtherie nicht zukomme.

Auf das Vorkommen von Mikroorganismen in den Pseudomembranen wies dann im Jahre 1861 Laboulbène hin[4]). Er fand „parfois des végétaux sous forme de spores ou de mycélium et des vibrioniens des genres bactérium et vibrio, surtout du premier genre, ayant le corps filiforme et raide". Diese vibrioniens scheinen ihm „distincts des fragments brisés du leptothrix buccalis".

Im Jahre 1867 berichtet Buhl[5]) über gewisse constante Befunde: „Ich meine den Pilz, welcher bei Diphtheritis constant vorkommt und die Epithelialschicht durchwuchert und durchsetzt. Seine Elemente sind so klein, dass Unkundige häufig genug zu dem falschen Schlusse verführt wurden, dass das untersuchte Object einen völligen körnigen Gewebszerfall andeute. Ob nun dieser Pilz ein eigenthümlicher und für Diphtherie wesentlicher, oder der gewöhnliche im Mundschleim vorkommende Leptothrix buccalis, somit nur eine zufällige, auf guten Boden gefallene Beigabe ist, lasse ich, da die Frage mir gegenwärtig zu weit abliegt, dahingestellt."

In demselben Jahre machte Tigri[6]) der Académie de médecine eine Mittheilung über

[1]) Med. times and gaz. 1866. t. II.
[2]) Med. times and gaz. 29. Mai 1858.
[3]) Med. times and gaz. Jan. 1859.
[4]) Recherches cliniques et anat. sur les affections pseudo-membraneuses. 1861.
[5]) Zeitschrift für Biologie. Bd. III. 1867. S. 340.
[6]) Bulletin de l'Académie de méd. Janv. 1867.

un cryptogame rameux articulé, welchen er für die Ursache der Diphtherie hielt. Die Untersuchungen Hallier's[1]) ergaben als Ursache der Diphtherie das Diplosporium fuscum. Unter Hallier'schem Einfluss entstanden dann der Zygodesmus fuscus und später die Tilletia diphtheritica Letzerich's[2]). Auffallend ist es jedoch, dass noch in neuester Zeit wirkliche Pilze als Ursache der Diphtherie entdeckt, gezüchtet und sogar mit Erfolg auf Thiere verimpft wurden. Im Jahre 1881 beschrieb Talamon[3]) im Progrès médicale mit grösster Genauigkeit einen Pilz, welchen er stets bei seinen Culturen erhielt und welchen er auf Kaninchen, Meerschweinchen, Frösche, Hühner und Tauben verimpfte. Namentlich bei den Tauben erzielte er dicke Pseudomembranen in der Schnabelhöhle, aus welchen er den Pilz wiederum züchten konnte, ebenso wie aus den Flüssigkeiten der Körperhöhlen, während Culturen aus dem Blute steril blieben. Derselbe demonstrirte die Präparate von 3 jungen Kätzchen, deren Rachen und Luftwege mit Membranen dick austapeziert waren. Nach seiner Ansicht sollten sich die Kätzchen inficirt haben auf der Streu, auf welcher vier von seinen mit der Cultur des Pilzes geimpften Kaninchen verendet waren. Die Mittheilungen erregten Anfangs, in Frankreich besonders, nicht geringes Aufsehen, wurden jedoch bald namentlich von Duclaux[4]) in der richtigen Weise beurtheilt. Duclaux vermisste namentlich Angaben über das Verhältniss des Pilzes zu den erkrankten Theilen, sowie genaue Angaben über die Culturmethode des Pilzes, welche es auch Anderen ermöglichten, den Pilz zu cultiviren.

Im Jahre 1868 fanden Hueter und Tommasi Crudeli[5]) im Blute von Diphtherie-Kranken kleine rundliche, in Bewegung begriffene Körperchen, welche sie für pflanzliche Organismen hielten. Auch in den Membranen sahen sie solche und hielten sie für identisch mit den im Blute gefundenen. Sie verimpften frische Membrantheilchen aus der Trachea und aus dem Rachen von Diphtheriekranken in die Rückenmusculatur von Kaninchen. Die Thiere starben schon nach 20—40 Stunden. An der Impfstelle fanden sich kleine Höhlen mit wenigen Tropfen Eiter, in unmittelbarer Nähe der Einpflanzungsstelle eine diphtheritische Muskelentzündung, welche in weiterer Entfernung in eine umfangreiche hämorrhagische Entzündung der Muskelsubstanz überging. Die entzündeten Gewebe waren vollgestopft mit jenen kleinen, lebhaft sich bewegenden Organismen. Dieselben kleinen Organismen sahen sie auch in Flüssigkeiten sich plötzlich entwickeln, welche sie zu Versuchen über putride Infection benutzten; nach ihrer Einimpfung entstanden auch dieselben diphtheritischen Muskelentzündungen. Hueter machte auch einen Culturversuch. Er säte Stücke einer diphtherischen Membran aus der Trachea und den Bronchien eines Kindes auf gekochten Kartoffeln aus; Professor Hoffmann in Giessen constatirte auf 3 Präparaten dotter- oder orangegelben Schleim, welcher auf einer Kartoffel an einer Stelle violet war und aus Monas crepusculum und Bacterium termo bestand. Damit glaubte Hueter den Beweis der pflanzlichen Natur des Diphtherievirus geliefert zu haben.

Oertel[6]) bestätigte diese Befunde, er fand aber ausser in den Membranen auch in den Lymphgefässen der Submucosa, in den Lymphdrüsen und in den inneren Organen, so besonders in den Nieren „Micrococcus.“ Der Name Micrococcus war für ihn eine Art Sammelbegriff für die pflanzlichen Organismen, welche ihm vorkamen: derselbe entspricht also dem jetzt gebräuchlichen Collectivnamen: Bacterien. Er unterschied zwar bewegliche und ruhende, runde und längliche, grössere und kleinere Formen: aber alle waren für ihn noch von gleicher Dignität: „In den aus dem Rachen und der Trachea entfernten diphtherischen Membranen waren fast alle zelligen Gebilde mit Pilzen, Micrococcus bedeckt. Namentlich war das Pflasterepithel der Rachenhöhle mit ungeheuren Massen von Micrococcus in Colonieform überdeckt und von alveolenähnlichen Hohlräumen, durch Pilzwucherung in denselben entstanden, durchsetzt, so

[1]) Die pflanzlichen Organismen des menschlichen Körpers. Leipzig. 1868. S. 82.
[2]) Virchow's Archiv. Bd. 45, 46, 47, 52.
[3]) Progrès médical. 1881. S. 122, 498.
[4]) Ferments et maladies. 1882.
[5]) Centralblatt für die med. Wissenschaften. 1868.
[6]) Aerztliches Intelligenzblatt. No. 31. 1868.

dass man auf dem Objectfeld immer Colonie an Colonie gelagert sah, während in der Flüssigkeit Cocci zu tausenden sich bewegten«[1]). Später präcisirte Oertel seine Angaben. In einem Vortrage im ärztlichen Verein zu München im Jahre 1880 giebt er sogar genau die Grösse der Pilze an: „Ihre etwas ovale Form beträgt ca. 0,001 — 0,0015 mm Länge und 0,0003 mm Breite, die der grössten, mehr auf der Oberfläche befindlichen ca. 0,0042 mm Länge und 0,0011 mm Breite. Wo die Pilze mehr vereinzelt liegen, findet man sie meist paarig mit einander verbunden, selten zu mehrgliederigen Ketten, torulaartig; wo sie in grösseren Massen vorhanden sind, liegen die Zellchen nach der Fläche und Tiefe dicht aneinander, so dass die Verbindung der einzelnen unter einander nicht zu unterscheiden ist. Zugleich haben die Zellen eine Gallertmasse ausgeschieden, in welche sie jetzt eingebettet sind und die sie zu grösseren Haufen und Ballen, zu einer Colonie verbindet[2]).« Oertel beschreibt hier deutlich stäbchenförmige Gebilde, er nennt sie jedoch auch weiterhin Micrococcus.

Von Culturversuchen nahm Oertel Abstand, „weil“, wie er im Jahre 1871 in richtiger Beurtheilung des damaligen Standes der Bacterien-Forschung schrieb[1]), „vorerst noch eine Reihe von Principienfragen gelöst werden müssten: die verschiedenen Hefeformen, die Fäulnisshefe, der Micrococcus, die Schizomyceten, ihr Zusammenhang mit bestimmten Pilzformen oder ihre selbstständige Individualität, die Bedingungen ihres Vegetationsprocesses müssten erst erforscht sein, bevor die Möglichkeit gegeben wäre, durch Einimpfung irgend welcher Pilzsporen einen exacten pathologischen Versuch anzustellen.“ Dagegen machte er nach dem Vorgange Trendelenburg's ausgedehnte Uebertragungsversuche auf Thiere. Trendelenburg[3]) hatte, um den Beweis für die locale Natur der Diphtherie zu erbringen, zuerst den Weg eingeschlagen, Kaninchen und Tauben Theilchen diphtherischer Membranen in die Trachea zu bringen. Unter 68 Versuchen hatte er 11 mal bei 8 Kaninchen und 3 Tauben positive Resultate zu verzeichnen, d. h. er erhielt pseudomembranöse Entzündungen der Luftröhre und einmal der Kropfschleimhaut bei einer Taube. Oertel nun wiederholte diese Versuche in zahlreichen Fällen mit positivem Resultat. Besonders mit den breiig erweichten Theilen hatte die Impfung guten Erfolg, während die Einführung derbelastischer Membrantheilchen keine Membranbildung in der Trachea herbeiführte. In einem Versuche liess er den Process, indem er von Thier zu Thier theils in die Trachea, theils in die Musculatur weiter impfte, durch 6 Thiere, 3 Kaninchen, 2 Tauben und wiederum 1 Kaninchen hindurchgehen. Mit einem Scheibchen der Musculatur des letzten Thieres gelang es ihm noch, bei einem Kaninchen eine Pseudomembran in der Trachea zu produciren. Er fand in den Membranen, in den hämorrhagisch entzündeten Muskeln, im Blute und in den Nieren der geimpften Thiere gleichfalls Micrococcus, wie in dem menschlichen Impfmaterial. Controlversuche, welche er mit faulenden Substanzen anstellte, hatten niemals eine gleiche Wirkung, wie das diphtherische Material, ein negatives Resultat, welches auch Billroth[4]) bei seinen Versuchen zu verzeichnen hatte. Er war deshalb fest davon überzeugt, dass die von ihm erzeugte Impfkrankheit übertragene Diphtherie darstellte, sowie dass der Micrococcus als die Ursache der Diphtherie angesehen werden müsste. Die Möglichkeit, dass das Diphtherie-Virus bei der Erzeugung der Impfproducte betheiligt gewesen sei, lässt sich bei den Trendelenburg'schen und Oertel'schen Versuchen nicht von der Hand weisen. Sehr viel von ihrer Bedeutung büssten dieselben jedoch dadurch ein, dass es anderen Forschern, wie z. B. Hueter[5]) und Markuse[6]) gelang, durch Einimpfung nicht diphtherischer Stoffe, durch warm-faulendes Blut, dieselben pseudomembranösen Processe experimentell zu erzeugen, wie durch Einimpfung von Membranstückchen. Wir

---

[1]) Experimentelle Untersuchungen über Diphtherie. Leipzig. 1871.

[2]) Zur Aetiologie der Infectionskrankheiten etc. Vorträge, gehalten in den Sitzungen des ärztlichen Vereins zu München im Jahre 1880. München. 1881.

[3]) Archiv f. klin. Chirurgie. X. 720. 1869.

[4]) Wiener med. Wochenschr. XX. 1870. No. 8.

[5]) Hueter, Allgemeine Chirurgie. 1873. S. 205.

[6]) Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. V. 1875. S. 631

wollen hierbei noch hervorheben, dass, während Hueter nach seinen Versuchen eine Entstehung des diphtheritischen Infectionsstoffes in gewissen Phasen der Fäulniss eiweisshaltiger Substanz für wahrscheinlich hielt, Markuse trotz seiner Versuche an einer specifischen Wirkung des Diphtherie-Virus bei der Erzeugung der Pseudomembranen festhielt, da anatomisch und symptomatologisch analoge Processe durch ihrer Natur nach ganz verschiedene Agentien hervorgebracht werden könnten.

Nassiloff[1]) kam es darauf an, die Ursachen der diphtheritischen Veränderungen überhaupt zu constatiren. Die diphtheritischen Massen, welche er „von diphtheritischen Wunden oder von den Schleimhäuten der Menschen, welche an dieser Krankheit litten," entnahm, fand er aus ganz kleinen, gleich grossen Körnchen zusammengesetzt, welche theils gleichmässig vertheilt, theils in einzelnen Haufen angeordnet waren. Diese Körnermasse hielt er für identisch mit jener, welche bei der Verwesung der thierischen Gewebe entsteht: „Diese kleinen Organismen, welche ich im Nachfolgenden ohne über die Natur derselben etwas Bestimmtes aussagen zu wollen, immer als Pilze bezeichnen werde, werden auch bei der Fäulniss der Muskeln, der Haut u. s. w. entwickelt, und kommen immer zugleich mit den sogenannten Vibrionen vor".

Um nun zu beweisen, dass die Pilze in der That die Träger des diphtheritischen Virus seien, verimpfte er die Pilze aus Diphtheritis-Material und die anscheinend identischen Pilzhaufen, welche bei der Fäulniss von normalem Blut und Muskelsubstanz entstanden waren auf die Cornea von Kaninchen. Mit den Fäulnisspilzen gelang es ihm nicht, diphtheritische Corneaentzündungen zu erzeugen, wohl aber mit den ersteren. Trotzdem wagte er nicht daraus auf eine Differenz beider zu schliessen. In der besonderen Absicht, die ersten Anfänge der diphtheritischen Entzündung zu verfolgen und namentlich die Bedeutung der Pilze für dieselbe zu eruiren, untersuchte Nassiloff die erkrankten Gewebe auf Schnitten. Dabei fand er die Pilze in und auf den Epithelien sowie ferner auch in den Membranen. In den kleinen Maschen der letzteren sah er die bräunlichen Massen der Pilze nach der Oberfläche hin bis zu ganz dicken Schichten immer noch zunehmen, indem sie entweder zerstreute platte Massen bildeten oder sich zu scharf begrenzten Kugeln gruppirten. Von der Oberfläche der Membran drangen die Pilze in Form von unregelmässigen Streifen in die Tiefe und verschwanden nach und nach: manche von diesen Pilzkugeln fanden sich auch in den untersten Schichten der Membran vor. Bei einem $1\frac{1}{2}$ jährigen an Diphtherie verstorbenen Kinde fand er die Saftkanäle des Bindegewebes der Submucosa und Mucosa mit Pilzen in Form von Kugeln resp. spindelförmigen Haufen erfüllt, ja er fand sogar in dem schwerafficirten rauhen und zerfressenen Pflugschaarbein desselben Kindes die Pilze in den Ausbuchtungen der Haversi'schen Canälchen. Da er nun auch in dem Cornealgewebe der geimpften Kaninchen eine massenhafte Entwickelung der Pilze mit reactiver Zellenwucherung in der Umgebung constatiren konnte, so kam er zu dem Schlusse, dass die Pilzentwickelung stets das Primäre darstellt und dass in ihr der Ausgang der diphtheritischen Veränderungen überhaupt gegeben sei.

In der Sitzung vom 10. Juni 1871 der Würzburger phys.-med. Gesellschaft berichtet von Recklinghausen[2]), dass er bei einer ganzen Reihe von infectiösen Krankheiten, vor allem bei Pyaemie und Puerperalfieber, ferner bei Typhus, acutem Gelenkrheumatismus, Urininfiltration und Lungengangrän als Ursache der metastatischen Herde in den Organen des kleinen wie des grossen Kreislaufs miliare Anhäufungen kleiner Organismen, welche er als Mikrokokken bezeichnet, gefunden habe. Er hielt sie für identisch mit den von Buhl, Oertel und Nassiloff für die Diphtheritis und von Klebs für die Cystitis und Pyelo-Nephritis beschriebenen Formen.

Eberth[3]) constatirte in Schnitten diphtheritischer Producte Mikrokokken. Er machte Durchschnitte durch kleine inselförmige Auflagerungen und die von ihnen bedeckte Schleimhaut, und sah eine aus vielen dicht gedrängt liegenden, punktförmigen, glänzenden Sporen und einer homo-

---

[1]) Virchow's Archiv. Bd. 50. Heft 4. S. 550.

[2]) Centralblatt für die med. Wissenschaften. 1871. S. 713.

[3]) Correspondenzblatt für die Schweizer Aerzte. 1872. — Ueber bacter. Mycosen. Leipzig. 1872.

genen, etwas zähen Grundsubstanz bestehende Masse; daneben junge Zellen in wechselnder Zahl, in der Tiefe ein Netzwerk gröberer und feinerer Fibrinbälkchen. Das Schleimhautepithel unter den Auflagerungen fand er meist noch erhalten, von jungen Zellen durchsetzt, getrübt. Die Trübung rührte her, wie nach Anwendung von Essigsäure und Natronlauge sich erkennen liess, von den zahlreichen zwischen und in den Epithelien liegenden glänzenden punktförmigen Körperchen — den Sporen. „Während auf und in dem Epithel diese Veränderungen stattgefunden haben", schreibt Eberth, „hat auch das Gewebe der Mucosa selbst verschiedene Störungen erfahren. Der homogene Grenzsaum erscheint verdickt, die Gefässe in den innersten Schichten stark injicirt, die Menge der Eiterkörperchen daselbst gering, während die Mikrokokken schon ziemlich zahlreich sind und die erweiterten Saftkanälchen der Schleimhaut und der Gefässadventitia als stern- und spindelförmige Gruppen und rundliche Ballen erfüllen. Wo sie besonders zahlreich sind, tritt das Netz der Saftkanälchen wegen der starken Füllung mit Pilzen ungemein deutlich hervor, oder das Schleimhautstroma erscheint durch die zahlreichen zerstreuten punktförmigen Sporen getrübt. Gegen die tieferen Partien der Mucosa nimmt die Zahl der Pilze ab, die der Eiterkörperchen dagegen bedeutend zu. Pilze fehlen auch hier nicht, aber sie sind mehr zerstreut und wegen der Zahl junger Zellen nicht so leicht nachzuweisen". Im weiteren Verlauf der Diphtherie sah Eberth zahllose Massen von Pilzen das Gewebe der Mucosa durchsetzen. Im Blute, in der Leber und in den Nieren der an Rachendiphtherie verstorbenen Menschen hat er jedoch niemals Bacterien angetroffen.

Die Impfungen auf die Cornea von Kaninchen ergaben ihm dasselbe Resultat wie Nassiloff: Es entstanden bräunliche spiessartige Figuren, welche bei der näheren Untersuchung sich darstellten als ganz bedeutend erweiterte Hornhautkanälchen, dicht gefüllt mit punctförmigen Mikrokokken. „Aber auch zu kleinen verzweigten Ketten und Fäden vereinigte Bacterien (Monas-Ketten, Leptothrix) kamen neben den punctförmigen Sporen vor, wie besonders an kleinen Haufen oder an den dünnen spitzen Enden grösserer Colonien solcher zu erkennen war." Bei seinen zahlreichen Controlversuchen mit den auf den verschiedensten faulenden thierischen Geweben und in faulendem Harn gezüchteten agilen und unbeweglichen Mikrokokken gelang es Eberth nie, die Pilze zu übertragen und Diphtherie zu erzeugen. Höchstens erzielte er und zwar erst nach häufig wiederholten Impfungen eine eitrige Conjunctivitis mit starkem Oedem, dunkelrother Hyperämie und Blutungen unter die Conjunctiva neben einer geringen Trübung der Cornea mit stärkerer Zellenwucherung um einige besonders tiefe Impfstiche Bei weiteren Versuchen[1]) fand er, dass die Kugelbacterien der Mundhöhle und die auf faulem Fleisch, in faulendem Harn und Blut gezüchteten Mikrokokken dem diphtherischen Process analoge nur quantitativ sich unterscheidende Störungen hervorrufen. Leber[2]), Stromeyer[3]) und namentlich Dolschenkow[4]) erhielten bei Impfung faulender Substanzen schwere Erkrankungen der Cornea, Hypopyon-Keratitis, ja selbst Panophthalmitis.

Seit jener Zeit, seit Anfang des 70. Decenniums, wurden noch von vielen Forschern die Befunde von Mikroorganismen in den Membranen bestätigt, und theils für essentiell, theils für accidentell erklärt.

Classen[5]) fand die Epithelien und die obersten Schichten der Membranen mit glänzenden Körnchen erfüllt, er hielt sie für wesentlich und trat mit aller Energie für die locale Erzeugung der Diphtherie durch dieselben ein.

Senator[6]) hielt die Pilzelemente für accidentell, da er sie in frisch entleerten diphtheritischen Schleim- und Gewebsfetzen der Luftwege, namentlich, wenn diese primär erkrankt waren, ohne oder mit nachfolgender Betheiligung des Pharynx (croup ascendant), ent-

---

[1]) Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1873. No. 8,

[2]) daselbst No. 9.

[3]) daselbst No. 21.

[4]) daselbst No. 42 und No. 43.

[5]) Virchow's Archiv. Bd. 52. 1871.

[6]) Virchow's Archiv. Bd. 56. 1872.

weder gar nicht oder nur sehr spärlich, jedenfalls in ungleich geringerer Menge, als bei der Rachenaffection fand. Ausserdem sah er sie vorzugsweise in den äusseren Schichten der Membranen und schloss daraus, dass die fremden Organismen nicht die Ursache der diphtheritischen Entzündung sein könnten, sondern dass sie in der Mundhöhle stets gegenwärtig in den Producten der letzteren nur einen günstigen Boden für ihre Vermehrung fänden.

Duchamp[1]) konnte einen dem diphtherischen Process eigenthümlichen Parasiten nicht entdecken.

Weigert[2]) spricht sich über die Mikroorganismen sehr reservirt aus. Er sagt: „Endlich können den Auflagerungen als fremde Elemente Anhäufungen von Mikrokokken beigemischt sein, die aber durchaus nicht constant gefunden werden (wenn man unter Mikrokokken die bekannten zoogloea-ähnlichen Haufen versteht)“, und an einer anderen Stelle: „Ich selbst habe zwar nicht in allen Fällen von Diphtherie Mikrokokkenhaufen finden können, aber einmal habe ich gerade Fälle aus einer grösseren Diphtherie-Epidemie nicht zu untersuchen Gelegenheit gehabt, dann aber können unzählige Einzelmikrokokken da sein, die aber durchaus nicht nachweisbar sind und endlich können dieselben öfters schon wieder verschwunden gewesen sein, als ich die Membran zur Untersuchung bekam. Ich erlaube mir daher kein Urtheil über die von hervorragenden Forschern bereits gewonnenen Resultate.“

Satterthwaite und Curtis[3]) erklärten sich gegen den mikroparasitären Ursprung der Diphtherie, weil die Bacterien in den diphtherischen Membranen sich nicht von andern unterscheiden, die in faulenden thierischen Substanzen vorhanden sind. Die bei Kaninchen erzeugte Impfkrankheit ist nicht Diphtherie, da sich dieselbe durch Abschabsel belegter Zungen sowie durch stinkende Cohn'sche Flüssigkeit gleichfalls erzeugen lässt.

Die Commission[4]), welche von der Royal medical and surgical society zu London mit der Untersuchung der Frage, ob es eine nicht diphtherische membranöse Laryngitis gäbe, beauftragt war, constatirte zwar Mikrokokken in den Membranen bei trachealer Diphtherie, wagte aber aus deren Anwesenheit keine Schlüsse zu ziehen, weil sie in mehreren unzweifelhaften Fällen die Kokken nur auf der der Luft ausgesetzten Seite der Membran fand. Nur in einem Falle zweifelhaften Ursprungs fand sie Haufen von eiförmigen oder rundlichen Mikrokokken sowohl in der Pseudomembran, als in dem mucösen und submucösen Gewebe, in den Lymphräumen des Bindegewebes und zwischen den Muskeln tief in der Substanz des Larynx.

Leloir[5]) kommt zu demselben Schlusse: „Il est vrai que l'on rencontre souvent dans les fausses-membranes diphtheritiques des parasites (spores rondes, bâtonnets etc.); mais outre que ces parasites ne se rencontrent pas constamment, on peut aussi les trouver dans d'autres fausses-membranes et même dans les simples angines catarrhales.“

Cornil[6]) fand in den Pseudomembranen sehr kleine sphärische oder ovale, stark lichtbrechende Körper, Mikrokokken, eine grosse Zahl einfacher, sehr schmaler beweglicher Stäbchen, letztere in solcher Zahl, dass die abgestrichene Flüssigkeit davon trübe war. Ebenso fand er im Abstrich einer Submaxillar-Drüse ähnliche Mikrokokken und Stäbchen; dieselben endlich auch in den Gefässen der Lunge eines an einer Broncho-Pneumonie gestorbenen Diphtherischen. Er neigt daher zur mikroparasitären Auffassung der Krankheit.

Everett[7]) fand im Anfang seiner zwar zahlreichen, aber ohne genügende Kritik angestellten Untersuchungen constant Bacterien in den Membranen, später vermisste er sie wiederum in einer Anzahl von Fällen. Er schwankte daher, ob er die Bacterien als das Virus ansehen, oder ob er dieselben

---

[1]) Des parasites de la diphthérie. Thèse. Paris. 1858.

[2]) l. c.

[3]) Report of the Newyork city board of health. Newyork. 1877.

[4]) Royal Medical and Chirurgical Society. Report of the Committee an Membranous Croup and Diphtheria. London. 1879.

[5]) Arch. de phys. Mai, Juin. 1880.

[6]) Arch. de phys. p. 372. 1881.

[7]) Med. and surg. Reporter. Philadelphia. 1881. XIV. 197—229.

nur als zufällige Begleiter resp. als Träger eines chemischen Giftes auffassen sollte. Wenn den Bacterien eine ätiologische Bedeutung beizumessen wäre, dann müssten die zuletzt von ihm beobachteten Fälle einer modificirten, zwar gleiche Symptome und gleiche pathologische Läsionen wie Diphtherie erzeugenden, aber ätiologisch verschiedenen Form der Krankheit zuzurechnen sein.

Ebenso verschieden wie die Ansichten über die Bedeutung der Bacterien in den Membranen, ebenso verschieden waren auch die Ergebnisse der Uebertragungsversuche diphtherischen Materiales auf Menschen und Thiere. Einige von ihnen mögen hier noch Platz finden. Merkwürdiger Weise sind die directen zweckbewussten Impfungen am Menschen alle ohne Erfolg geblieben, so die berühmten Selbstimpfungen Trousseau's[1]) und Peter's[2]), die 20 prophylactischen Impfungen Mosotto's[3]) und die Uebertragungen auf varicöse Ulcera von Felix[4]).

Labadie-Lagrave[5]) impfte 3 junge Kaninchen unter die Haut mit ganz frisch bei der Tracheotomie entleerten Membrantheilchen ohne Erfolg, er injicirte Blut eines an Diphtherie verstorbenen Kindes einem Kaninchen in die Schenkelvene ohne Erfolg. Als er jedoch Theilchen der Pseudomembranen zwei Kaninchen in die Trachea brachte, starben diese nach 12 Stunden mit Pseudomembranen in derselben.

Duchamp[6]) kam zu denselben Ergebnissen, Unschädlichkeit der intravenösen und subcutanen Membranimpfung beim Kaninchen und Pferde, Production von Pseudomembranen nach Impfung in die Trachea von Kaninchen. Uebertragungen von Kaninchen auf Kaninchen gelangen ihm nicht.

Homolle[7]) erzielte bei zahlreichen Impfversuchen Nichts, was er mit der menschlichen Diphtherie hätte vergleichen können, während Everett stets Erfolge verzeichnen konnte, selbst bei Einführung von Membrantheilchen in die unverletzten Rachenhöhlen.

Francotte[8]) wiederholte diese Versuche im Laboratorium des Prof. Vulpian. Er führte 6 Kaninchen Membranen von der Grösse eines 50 Centimes-Stückes, nachdem er sie in mehrere Theilchen zerlegt hatte, in die eröffneten Luftwege ein. Ein einziges Kaninchen nur zeigte ausgedehnte Pseudomembranen im Larynx und in der Trachea, welche in den Larynx eines anderen Kaninchens übertragen, sich unwirksam erwiesen. Das Thier hatte ausserdem bluterfüllte Nieren und Hepatisation der oberen Lappen beider Lungen. An den übrigen fünf constatirte er Catarrh der Luftwege und Ecchymosen der Kehlkopf- und Trachealschleimhaut aber keine Pseudomembranen. Nach seiner Ansicht wäre es ein Irrthum zu behaupten, dass damit die wahre Diphtherie reproducirt sei.

Von besonderem Interesse sind die Arbeiten von Letzerich, Klebs, Rosenbach und Wood und Formad, eines Theiles wegen der Befunde in den inneren Organen, besonders aber wegen der von diesen Forschern angestellten Culturversuche.

Letzerich[9]) fand die niederen Pilzformen sowohl primär in den localen Herden, als auch secundär in den parenchymatösen Organen: Nieren, Milz, Leber, sowie im Herzen in ungeheurer Menge. In dem Urin der Diphtheriekranken fand er sie gleichfalls überaus reichlich. Er filtrirte daher den Urin durch Fliesspapier, trocknete das letztere mit dem auf ihm haftenden Residuum und stellte einen Impfversuch mit Theilchen davon auf der Vagina und Maulschleimhaut von Kaninchen an. Das Resultat war Erzeugung von Pseudomembranen resp. weisslichen Flecken auf diesen Schleimhäuten, in welchen sich dieselben Pilzformen massenhaft wiederfanden.

---

[1]) Rapport sur l'épidémie de Bologne. Cliniques médicales. 1828.

[2]) Recherches sur la diphthérie. Thèse. Paris. 1859.

[3]) Gaz. med. della prov. Venet. 1864.

[4]) Wiener med. Wochenschrift. 1870.

[5]) Des complications cardiaques du croup et de la diphthérie. Paris. 1873.

[6]) l. c.

[7]) Contributions à l'étude de la diphthérie. Lille. 1875.

[8]) La diphthérie etc. Bruxelles. 1883.

[9]) Virchow's Archiv. Bd. 58, 61, 68. — Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 12. 1880. S. 354.

Letzerich cultivirte die Bacterien in Kalbfleischleim, Blut und Milch und sah in diesen Culturen alle Uebergänge von den Bacterien zu „Plasmakugeln“ zu „Mikrokokkenrasen“. In seiner aus dem Jahre 1880 datirenden Arbeit im Klebs'schen Archiv beschreibt er die Culturen in Gallertekammern: das Auswachsen des Micrococcus diphthericus zu sogenannten Plasmazellen, welche er als Mutterzellen der Mikrokokkencolonien auffasst, deren weitere Veränderungen zu Mikrokokkencolonien sowie das Auswandern der Mikrokokken aus den letzteren. Diese Plasmazellen fand er wandständig massenhaft in den venösen Gefässen des Herzens, im Lumen der Harncanälchen, auch in denen der Versuchsthiere, und in den Lymphräumen der Lymphdrüsen.

Klebs[1]) fand im Gegensatz zu Oertel und Letzerich in den inneren Organen Diphtherischer keine Mikroorganismen, massenhaft dagegen solche in den Membranen. Im Jahre 1873 stellte er Culturversuche mit denselben an. Er stiess frisch gezogene, sehr feine Capillarröhren in den fest anhaftenden Tonsillarbelag eines an Diphtherie verstorbenen Kindes und brachte das so gewonnene Material in von Recklinghausen'sche flache Glaskammern, deren eine einen runden Leimtropfen und deren andere eine dünne Leimschicht an der oberen und unteren (parallelen) Fläche enthielt. Es entwickelten sich in ca. 5 Tagen kleine intensiv braune Körnerhaufen, da wo das Impfmaterial lag; ausser den braunen Ballen, welche selbst in starker Vergrösserung nur undeutlich aus feinen Punkten sich zusammengesetzt erwiesen, waren noch Fetttröpfchen und eine Anzahl runder, mattgefärbter Scheibchen, deren grösste kaum die Grösse kleiner rother Blutkörperchen erreichten, in der Cultur zu erkennen. Nach ca. 3 Wochen fand Klebs die vorher mit Luft gefüllten Hohlräume seiner Kammer zum Theil von einer fliessenden, zahllose ausserordentlich kleine Stäbchen enthaltenden Masse eingenommen, nur um die peripherischen Theile der Stäbchen fanden sich noch tief braungefärbte Massen.

Die Erklärung für die Ergebnisse von Klebs und Letzerich, für die Plasmakugeln, braunen Ballen und hellen Scheibchen liegt auf der Hand. Beide hatten in festen Nährsubstanzen cultivirt, jene Gebilde waren aus isolirten Keimen hervorgegangene Colonien verschiedener Bacterien, von welchen natürlich mehrere Arten in dem ausgesäten, durchaus nicht reinen Material vorhanden waren. Klebs sowohl, wie Letzerich, wie auch Hueter haben auf, resp. in festen Substraten Culturen versucht, jenes grosse Princip aber, das isolirte Wachsen der einzelnen Keime im festen Nährboden zur Trennung der in Bacteriengemischen enthaltenen verschiedenen Arten und zur Gewinnung von Reinculturen zu benutzen, war ihnen verborgen geblieben und erst Koch war es, welcher durch dessen klare Formulirung der ganzen Bacterienforschung einen sicheren Boden gab, auf welchem dieselbe in kurzer Zeit sich zu ungeahnter Blüthe entfalten konnte.

Uebertragungsversuche dieser Culturen auf Thiere hat Klebs nicht mitgetheilt. Einer seiner Schüler, Graham-Brown[2]), beabsichtigte, Versuche über die Einwirkung verschiedener chemischer Agentien auf den Micrococcus diphtheriticus anzustellen. Zu diesem Zwecke bedurfte er Culturen dieses Organismus. Er gewann sie in der Weise, dass er ein frisches Ei unter antiseptischem Spray zerschlug und dessen Inhalt in ein vorher erhitztes Glas brachte, welches dann mit einem Stopfen aus gereinigter Baumwolle verschlossen wurde. In dieses Gefäss wurde ein kleines Partikelchen aus dem Centrum einer geschwollenen Lymphdrüse von einem frisch obducirten Diphtheriefalle eingeführt. Im Verlauf einiger Tage wurde das Eiweiss trübe. Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich darin Monaden und Mikrokokken. Diese Cultur auf die Kaninchencornea verimpft, erzeugte eine rapide Mikrokokkeninfiltration, das Conjunctivalsecret enthielt deutliche Stäbchen. Nach der Anschauung von Klebs war die Cultur rein, da er Stäbchen und Mikrokokken für verschiedene Entwicklungsstufen desselben Organismus hielt, er nannte ja deshalb auch die ganze Gruppe Microbacteria. Nach unseren heutigen Anschauungen waren in jenen Culturen verschiedene Organismen vorhanden, Stäbchen und Kokken — eine Beweiskraft können wir ihnen daher nicht beimessen. Zwei Jahre nach seiner ersten Ver-

---

[1]) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 1. Bd. 4.

[2]) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1878. Bd. 8. S. 140.

öffentlichung über die „Reinculturen“ der Diphtheriekokken theilte Klebs Beobachtungen mit, durch welche er zu ganz anderen Anschauungen über die Natur der Diphtherie geführt wurde. Er stützt sich auf 2 Fälle, deren einer von ihm und deren zweiter von Eppinger untersucht und beschrieben wurde. Bei einer innerhalb 4—5 Tage acut verstorbenen Frau fand er von localen Veränderungen nur auf der rechten Tonsille einen fest anhaftenden, graugelben Belag von etwa 2 cm Höhe und 1 cm Breite, dessen Ränder allmälig sich abflachend in die Schleimhautfläche überzugehen schienen. In Schnitten, welche mit Hämatoxylin gefärbt waren, unterschied er drei Schichten. Zunächst der Oberfläche eine blaue Zone, sodann eine breite ungefärbte und dann wiederum eine intensiv gefärbte Partie. Eine stärkere Vergrösserung zeigte, dass die letztere das dichtzellig infiltrirte Gewebe war; die zweite, ungefärbte bestand aus groben Faserstoffnetzen, in deren Maschen nach der dritten Schicht zu dichte Mikrokokkenballen eingelagert waren, die oberste Schicht endlich bestand aus senkrecht zur Oberfläche angeordneten Pilzfäden. In dem Eppinger'schen, ein siebenmonatliches Kind betreffenden Falle „fanden sich stellenweise dieselben Mycelien daneben umfangreiche Mikrokokkenballen theils an der Oberfläche theils in breiten Zügen zwischen die Bindegewebslamellen und die Schleimdrüsen eindringend.“ In den Nieren konnte Eppinger erst nach längerem Suchen in einzelnen Müller'schen Kapseln um die Knäuel herum Gruppen von evidenten Bacterien demonstriren.

Die Pilzfäden in der Oberfläche nannte Klebs: Mikrosporon diphtheriticum. Die Mikrokokkenballen unterhalb derselben waren seiner Anschauung gemäss die besonderen Entwickelungsformen des gleichen Organismus. Der Grund, weshalb er diesen Fällen eine so grosse Bedeutung beilegte, war, wie es schien, ein wohl berechtigter. In dem ersten Falle fand er nämlich hämorrhagische Zustände an der Gehirnoberfläche, in den perivasculären Lymphräumen der Capillaren dichte Lager von Pilzfäden; ausserdem auch in der obersten Schicht der Hirnrinde zerstreut, selbst an Stellen, wo nach seiner eigenen Angabe jede Veränderung der Hirnsubstanz fehlte, eine diffuse Durchsetzung der letzteren mit sehr langen Pilzfäden. Diese Pilzfäden identificirte er mit dem Mycelium auf der Oberfläche des Tonsillenbelages. Die Erklärung des Falles war demnach einfach die: die Luftmycelien produciren Mikrokokken, diese dringen in die Blutbahn ein, durchdringen die Gefässwände an besonders günstigen Localitäten und entwickeln sich in den perivasculären Räumen des Gehirns wiederum zu Pilzfäden. Abgesehen von der Annahme der Zusammengehörigkeit der Mikrokokken und Pilzfäden, welche wir nicht theilen, dürfte es auffallend erscheinen, dass in keinem anderen Organe, ausser dem Gehirn, Fäden sich fanden. Ferner zeigen die von Klebs beigegebenen, bei gleicher Vergrösserung gezeichneten Abbildungen der Pilzfäden auf den Tonsillen und der Stäbchen in den perivasculären Lymphräumen des Gehirns derartige Differenzen, dass eine Identität geradezu unwahrscheinlich ist. Betrachten wir nun weiter die Culturversuche und die Impfungen, welche Klebs mit den letzteren angestellt hat. Er brachte Stückchen der Gehirnrinde in zwei vorher mit dem Dampfstrahle desinficirte Culturapparate. Die Nährflüssigkeit bestand aus 30 cm Wasser, ebensoviel 1 proc. Lösung von phosphorsaurem Natron resp. Kali und etwas Hausenblase. Nur die Flüssigkeit, welche das Natronsalz enthielt, trübte sich rasch; 4 Wochen später enthielt sie eine grosse Menge stark lichtbrechender und zum Theil beweglicher Körnchen. Er filtrirte dieselbe durch eine zollhohe Schicht von Glaspulver, um die Körnchen abzuschneiden, was ihm jedoch nicht vollständig gelang. Von dem Filtrat und der unveränderten Cultur injicirte er je einer Taube einige Tropfen in die vordere Augenkammer. Die mit dem Filtrat inficirte Taube war am folgenden Tage todt. Die Cornea leicht getrübt, die Conjunctiva und die Augenlider hämorrhagisch geschwollen, im Blut und in den Augenflüssigkeiten eine grosse Menge kleiner beweglicher Körperchen. Die zweite Taube starb nach 12 Tagen mit Panophthalmitis auf einem Auge, ihr Blut war frei von fremden Organismen. „Ich vermuthe“, fügt Klebs zur Erklärung des auffallenden Umstandes, dass das Filtrat wirksamer war wie die unfiltrirte Flüssigkeit, in einer Anmerkung hinzu, „dass die beiden Thiere beim Einsetzen in ihre Behälter verwechselt wurden: indess zeigt der Versuch, auch wenn dieses nicht der Fall gewesen sein sollte, die hochvirulente Beschaffenheit der Flüssigkeit.“ Die Culturen wurden nun

weiter fortgesetzt und mit denselben Impfungen an Hunden vorgenommen: „demjenigen Thiere, welches bei guter Ernährung diesen pflanzlichen Infectionsstoffen den bedeutendsten Widerstand entgegensetzt.“ Weshalb Klebs gerade ein nach seiner Ansicht sehr widerstandsfähiges Thier wählte, ist nicht recht verständlich, da das ganze Bestreben heut zu Tage dahin geht, ein Thier zu finden, welches eine möglichst grosse Empfänglichkeit für die zu prüfenden Infectionsstoffe besitzt. 2 Hunde erhielten der eine 5 ccm Culturflüssigkeit in eine Beinvene, der zweite ebensoviel in die Bauchhöhle injicirt. Der erste wurde nach 20 Stunden todt gefunden, der zweite blieb am Leben. Das Blut des gestorbenen Thieres enthielt sehr viele Haemoglobincrystalle. Nach Zusatz von destillirtem Wasser wurden sehr zahlreiche, lebhaft bewegliche, oft zu zweien vereinigte Körperchen sichtbar, welche bei 650facher Vergrösserung eine geringe Verlängerung in einer Achse und schwache Krümmung nach einer Längsseite erkennen liessen und gegen die Enden spitz zuliefen.

Aus einem anderen Culturapparat erhielten 2 andere Hunde je 2 ccm in die Blutbahn resp. in die Bauchhöhle injicirt. Der erste starb nach 17 Stunden mit dem gleichen Befund im Blut wie das Thier des vorigen Versuches, der zweite blieb trotz einer nochmaligen Injection von 3 ccm Culturflüssigkeit in eine Beinvene am Leben. Ein fünfter Hund endlich erhielt zu verschiedenen Zeiten Injectionen in die Blutbahn, Bauchhöhle und vordere Augenkammer von den Culturflüssigkeiten und dem Blute des einen verstorbenen Hundes. Er bekam Temperatursteigerungen, nahm an Körpergewicht ab, blieb aber am Leben. Klebs nahm in diesem Falle ein ausserordentlich grosses Compensationsvermögen des Organismus gegenüber dem von dem Microsporon diphth. producirten Gifte an. Auf diesen Versuchen beruht der Beweis, dass die von Klebs und Eppinger im fibrinösen Belage der Tonsillen zweier schwer erkrankter Individuen gefundenen Mikroorganismen die Ursache der Diphtherie sind. Da sowohl die Deutung der localen Befunde, als auch die Reinheit der Culturen anfechtbar sind, da mit den Culturen etwas Diphtherie-Aehnliches nicht erzeugt worden ist, so halte ich denselben für nicht gelungen. Selbst wenn man zugeben wollte, dass der Beweis für die pathogene Natur jener Mikroorganismen geliefert sei, was anzuerkennen ich jedoch Anstand nehmen muss: mit der Bretonneau'schen Diphtherie hat das Microsporon diphth. Klebs sicher Nichts zu schaffen. Seinem Microsporon zu Liebe nimmt Klebs zwei verschiedene Formen der Diphtherie an, deren eine er microsporine, und deren andere er bacilläre Diphtherie nennt; auf diese zweite Form werden wir noch ausführlicher zurückkommen.

Rosenbach[1]) fand in 4 Fällen von Myocarditis diphtherica Körnchen und auch Körnchenketten in den Spalträumen des Bindegewebes, welche sich mit Jod färbten, mit Jod und Schwefelsäure braun wurden. Auf diesen Nachweis legt er selbst wenig Gewicht. Er brachte nun Kaninchen Stücke des Herzmuskels und der Nieren an Diphtherie Verstorbener in die Muskulatur und Trachea. Bei 18 Impfungen hatte er 8 Mal Resultate, welche er nicht als Erscheinungen der putriden Infection deuten zu dürfen glaubte, namentlich auffallend war ihm die hämorrhagische Muskelentzündung in weiter Umgebung der Impfstelle. Eine Anzahl der Thiere starb an Pyämie, ob durch die Impfung oder secundär inficirt, lässt sich nicht entscheiden. Bei der Untersuchung der Muskelveränderungen zeigten sich die Bindegewebsspalten zwischen den degenerirten Muskelbündeln von einer, sogar mit dem unbewaffneten Auge sichtbaren, feinkörnigen Substanz ausgefüllt, welche mikroskopisch wie Mikrokokkenanhäufung aussah, aus welcher man auch massenhafte Kugel- und Stäbchenbacterien isoliren konnte.

Von 3 Kaninchen, welchen er Stückchen des Herzfleisches eines nach 114stündigem Bestehen der Diphtherie verstorbenen $2\frac{1}{2}$jährigen Kindes 7—8 Stunden nach dessen Tode in die Trachea genäht und ausserdem etwas geschabtes Herzfleisch in dieselbe mit einer Feder hineingewischt hatte, starben 2 nach 24 Stunden suffocatorisch. Es fanden sich weisse, derbe, cohärente, röhrenförmig die stark geschwellte, von Hämorrhagien dicht durchsetzte Schleimhaut

[1]) Virchow's Archiv. Bd. 70. Heft 3. 1877.



auskleidende Membranen von über 1 mm Dicke. Dagegen hatte er unter 24 in verschiedenen Zeiten nach dem Tode mit Herzmuskel ausgeführten Impfungen und 4 Impfungen mit frischer Erysipelasmembran nur ein der Impfdiphtherie annähernd ähnliches Resultat.

Seine Culturversuche stellte Rosenbach in folgender Weise an. Er kochte in langhalsigen Kochfläschchen neutrale Hühnereiweiss-Peptonlösung 10 Minuten lang und verschloss sie dann mit Salicylwatte. Das Ferment entnahm er einmal von dem frischen Schnitte einer Niere, dreimal vom Herzen, einmal von einer kurz zuvor ausgehusteten Membran, schmolz es in Glasröhrchen ein, wusch dieselben mit Schwefelsäure und Alkohol und warf sie dann in die Kochflaschen. Als die Nährflüssigkeit sich nach 48 Stunden noch klar erwies, wurden die Glasröhrchen mit einem durch die Salicylwatte hindurchgehenden Glasstab zerdrückt. Nach weiteren 48 Stunden waren nun alle Gläschen trübe. Am 7. Tage wurden sie untersucht. In vier von ihnen roch die Flüssigkeit gar nicht; es waren darin nur ruhende, ziemlich gleich grosse Kugelbacterien, aber ungleich grössere als die Bacterien in der Herzmuskulatur, vorhanden. In den anderen Gläsern rochen die Flüssigkeiten wie faule Hefe; sie enthielten ausser den beschriebenen ruhenden Bacterien noch lebhaft sich bewegende Stäbchen, und zwar drei derselben kleinere Formen in grosser Zahl, eines nur vereinzelte grössere Stäbe, die langsam durch das Gesichtsfeld schwammen. Von der Flüssigkeit des mit Membran fermentirten Fläschchens, welches nur ruhende Formen enthielt, wurden zwei Kaninchen je einige Cubikcentimeter injicirt, jedoch ohne Erfolg. Nach diesen Resultaten kam Rosenbach zu der Ansicht, dass auf Culturversuche noch wenig Werth zu legen sei, ein Urtheil, welchem wir nur beistimmen können.

Wood und Formad[1]) unterzogen das Blut Diphtherischer einer eingehenden Prüfung. Sie hatten Gelegenheit. eine in einem Städtchen plötzlich ausgebrochene Epidemie zu beobachten. Unter 14 Fällen dieser Epidemie fanden sie bei 7 Mikrokokken im Blute, bei den 7 anderen war der Verlauf ein leichter resp. begann schon die Reconvalescenz. Auch in 2 Fällen von Scharlach mit Diphtherie ergab die Untersuchung Mikrokokken im Blute. Dagegen waren unter 7 Fällen sporadischer Diphtherie nur bei einem einzigen Mikrokokken nachweisbar. In den diphtherischen Membranen fanden sie nur Mikrokokken, aber zwei Formen, eine kleinere und eine grössere, die kleinere in den Blutzellen, die grössere in die Epithelien eindringend und sie zerstörend. Ihre Infectionsversuche an Kaninchen hatten folgendes Resultat: Von 32 Kaninchen, welchen sie Membranen von Fällen endemischer Diphtherie subcutan oder in die Maulschleimhaut beigebracht hatten, starben 6, und zwar nicht mit diphtherischen Erscheinungen, sondern an Tuberkulose. Von 4 in die Trachea geimpften Kaninchen bot nur ein einziges Membranbildung in derselben. Von 10 Kaninchen, welchen organische Substanzen in die Trachea eingeführt waren, hatten 2 Pseudomembranen in derselben; es waren dieses solche, denen Eiter injicirt war. Andere Ergebnisse lieferten dagegen die Impfungen mit Producten der epidemischen Diphtherie: 3 in die Trachea mit 3 bis 5 Tage alten Membrantheilchen geimpfte Kaninchen starben. Bei einem Thiere fand sich die Trachea mit Exsudatmassen erfüllt, welche bis in den Pharynx reichten, dieselben waren jedoch nicht sehr zäh (not very tough); bei dem zweiten fand sich eine Pseudomembran nur im Larynx; bei dem dritten war eine solche nicht vorhanden. 3 mit Membrantheilchen in das subcutane Gewebe geimpfte Kaninchen starben, ebenso 2 mit Nierenpartikelchen geimpfte. Dagegen blieben 3 Kaninchen, welchen Theile von Membranen auf die unverletzte Vaginal- und Rachenschleimhaut gebracht waren, gesund. 3 Kaninchen, welchen Blut und Speichel injicirt war, ebenfalls. Filtrate der zerriebenen Membranen waren unwirksam. Wood und Formad stellten nun Culturen an in feuchten Kammern, welche sie mit verschiedenen Nährsubstanzen beschickten. Humor aqueus vom Kaninchen, Hühner- und Kaninchenbouillon, sowie Ascitesflüssigkeit lieferten die besten Resultate. Zur Aussaat dienten Theilchen von Membranen und Blutproben. Ueber letztere berichten sie leider nicht detaillirt. Aus den Membranenpartikelchen wuchsen Mikrokokken verschiedener Grösse, häufig stellten sich auch Stäbchen ein. Um das Auftreten von Bacterium termo zu verhüten, hielten sie die Cul-

[1]) National board of health bulletin. Supplement No. 17. 21. Jan. 1882.

turen bei 40° C., da sie bei dieser Temperatur dasselbe verschwinden sahen. Die Mikrokokken wuchsen in den ersten Generationen üppig, besonders aus dem Material der Epidemie, allein schon nach wenigen Generationen hörte das Wachsthum auf. Mit verschiedenen Generationen der Culturen impften sie im Ganzen 21 Kaninchen; nur bei einem einzigen mit der zweiten Generation in den Schenkel geimpften Thiere fanden sie Mikrokokken im Blute. Diesen einen Fall hielten sie aber für beweisend; in allen übrigen nahmen sie Abschwächung an. Nach ihrer Ansicht stellt der Diphtheriemicrococcus einen activen Zustand der im gesunden und entzündeten Rachen stets vorkommenden Mikrokokken dar. Unter gewissen noch nicht bekannten Umständen kann der gewöhnliche Micrococcus Wachsthumsenergie und Kraft zur Erzeugung von Epidemien erlangen, aus seinem „dormant state" in den „active state" übergehen. Eines kritischen Commentars bedürfen diese Versuche mit den aus ihnen gezogenen Schlüssen wohl nicht.

Es erübrigt nun noch einiger Arbeiten aus dem letzten Jahre zu gedenken. Von grossem Interesse ist zunächst eine Arbeit Fürbringer's[1]). In einer grösseren Zahl von Diphtherie-Fällen untersuchte Fürbringer auf das Genaueste mit den neuesten Färbungsmethoden die Nieren. Er fand keine Mikroorganismen in denselben, obwohl er ganz speciell sein Augenmerk auf das etwaige Vorhandensein derselben richtete; er bestätigte somit die negativen Befunde von Babbe[2]), Weigert[3]), Wagner[4]) und Anderen gegenüber den positiven Resultaten von Letzerich, Oertel und Gaucher[5]) und Anderen. Nur in den Nieren zweier Kinder, die während des Lebens hochgradige Rachenputrescenz dargeboten hatten, fand er hie und da, vornehmlich im Protoplasma der Drüsenzellen nach der Kerndifferenzirung zerstreute punktförmige, als Mikroparasiten anzusprechende Gebilde, die wohl septische Bacterien gewesen sein mögen. Er ist daher der Ansicht, dass es sich in den wenigen sichergestellten positiven Fällen um eine Einwanderung von Fäulnissbacterien aus den gangränescirenden diphtherischen Localherden gehandelt hat.

Auf dem Congresse zu Wiesbaden[6]) theilte dann Klebs seine neuesten Beobachtungen mit. Durch die Untersuchung der ihm in Zürich sich bietenden Fälle von Diphtherie ist ihm die Thatsache unwiderstehlich zum Bewusstsein geführt worden, dass es ausser der durch das Microsporon diphtheriticum bedingten Form der Diphtherie noch eine andere, ganz differente Form von Diphtherie giebt, welche nur in den gröberen anatomischen Veränderungen mit jener ersten übereinstimmt. Die Fälle gehören jener bekannten Form an, in der die sehr rasch sich ausbreitenden Membranbildungen im Pharynx grosse Neigung besitzen, auf die Trachea überzugehen, selbst bevor noch irgend ein erheblicher Zerfall in der Pharynxaffection eingetreten ist. In diesen Fällen fand Klebs constant (die Zahl der untersuchten Fälle giebt er nicht an) bei der Behandlung der Schnitte mit Methylenblau an der Oberfläche der Exsudatschicht äusserst kurze und schmale Stäbchen, welche regellos in dieser Schicht wie eingebettet in einer Gallerte zu liegen schienen. An solchen Stellen, an welchen noch fast keine faserstoffige Exsudation vorhanden war, konnte er sich überzeugen, dass die einzelnen Gruppen von Stäbchen immer in Zellen lagen. Allmälig nahmen diese Stäbchen innerhalb der Zellen zu, sie bildeten dichtgedrängte Haufen, die mit einander verschmolzen, und schliesslich eine zusammenhängende Membran von Schizophyten an der Oberfläche der Faserstoffschicht darstellten. „Was die Form dieser Stäbchen betrifft", sagt Klebs, „so sind sie gleichmässig lang, äusserst schmal und erreichen im Ganzen kaum die Grösse der Tuberkelbacillen. Eine ziemliche Anzahl derselben ist sporentragend und zwar befinden sich stets zwei endständige Sporen an je einem Stäbchen. Bei dem Eintrocknen diphtherischer Membranen, wenn dasselbe allmälig, in gewöhnlicher Temperatur über Schwefelsäure geschieht, vermehren sich die Sporen sehr bedeutend, und trifft man dann

---

[1]) Virchow's Archiv. Bd. 91. Heft 3. 1883.
[2]) Babbe in Bartel's Krankheiten des Harnapparates. v. Ziemssen's Handbuch. IX. 1.
[3]) Volkmann'sche Vorträge. No. 162 u. 163. 1879.
[4]) Deutsches Arch. f. klin. Med. XXV. v. Ziemssen's Handbuch. IX. 1., 2. Aufl.
[5]) Lancet 1881.
[6]) Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. II. Abtheilung. Wiesbaden. 1883. S. 143.

selten ein Stäbchen, welches keine solchen enthält, viele enthalten bis 4 Sporen." In den inneren Organen fand er als Folgezustände der Krankheit interstitielle entzündliche Processe, wie es schien, weniger durch Verbreitung der Organismen im Körper bedingt, als durch ausgebreitete Störungen im Gefässsystem (interstitielle Pneumonie, Myocarditis, Neuritis und Nephritis). Reinculturen der Stäbchen sind ihm bisher noch nicht gelungen. In der Discussion bestätigte Edlefsen das häufige Vorkommen dieser Bacillen in den von ihm in Kiel beobachteten Fällen von Diphtherie.

Heubner[1]) wollte eine „künstliche Diphtherie" erzeugen, indem er durch mechanische Eingriffe croupös-diphtheritische Processe auf der Blasenschleimhaut von Kaninchen hervorrief und dann durch Einimpfung diphtherischer Membranen die Allgemeinaffection hinzuzufügen versuchte. Die Thiere starben denn auch an einer acuten Infectionskrankheit, deren Virus in den local erkrankten Schleimhäuten sich anhäufte und sich durch Verimpfung von Theilchen derselben weiter übertragen liess. Das Virus „Mikrokokken oder vielleicht richtiger kurze Stäbchen, die theils in Gruppen lagen, theils als Diplokokken, theils als viergliederige Ketten angeordnet waren", lag nur innerhalb der Gefässe. Wenn nun diese in den Gefässen leicht nachweisbaren Mikrokokken oder Stäbchen das Gift der menschlichen Infectionskrankheit darstellten, so müssten sie, schloss Heubner, auch in den Gefässen der erkrankten Schleimhäute des Menschen nachweisbar sein, in jenen Fällen wenigstens, in welchen die Allgemeinaffection zum Tode führte.

Dieser Nachweis ist ihm aber, obwohl er ganze Schnittserien der Uvula z. B., wo die Auflagerungen kurz vorher vorhanden waren, die diese Bacterien genau erkennen liessen, und obwohl er mit genau denselben Methoden untersuchte, nie gelungen. Er hält daher die in den Membranen vorkommenden Bacterien für etwas accidentelles, das Gift der Diphtherie aber für nicht gefunden.

Dem Schlusse, dass die von ihm in der local erkrankten Blasenschleimhaut der Kaninchen gefundenen Mikrokokken das Virus der Diphtherie nicht darstellen, stimme ich unbedingt bei. Etwas anderes aber ist es, ob mit seinen Versuchen bewiesen ist, dass keine der in den Membranen enthaltenen Bacterienarten als Diphtherie-Virus angesehen werden könne. Damit dieses dargethan werde, wäre doch zunächst der Beweis zu erbringen, dass in den Blutgefässen der krankgemachten Blasenschleimhaut der Kaninchen sich nach der Impfung mit menschlichen Membranen auch wirklich alle jene Formen wiederfinden, welche in dem verimpften Material enthalten waren. Heubner beschreibt Bacterien, von welchen er zweifelhaft ist, ob er sie als Mikrokokken oder als Stäbchen auffassen soll. Die von Klebs beschriebenen Stäbchen z. B. sind schon sicher davon verschieden, da über deren Stäbchennatur Zweifel nicht bestehen können. Nehmen wir an, diese seien das Virus der Diphtherie, wäre es da nicht denkbar, dass diese Stäbchen, welche Klebs nur in den localen Schleimhautproducten gefunden hat, sich im Kaninchenkörper nur an der Impfstelle oder vielleicht auch überhaupt nicht entwickelten, während andere accidentelle Formen in den Körper der Kaninchen eindrängen, eine allgemeine Infectionskrankheit erzeugten und sich in der krankgemachten Blasenschleimhaut ablagerten? Ich halte diese Möglichkeit nicht für ausgeschlossen, daher die Beweisführung Heubner's nicht für stringent und den Weg, welchen er eingeschlagen, nicht für den richtigen, um die Natur des Virus der Diphtherie zu erschliessen.

Ueberblicken wir nun diese ausführliche, die wesentlichsten bisherigen Untersuchungsergebnisse umfassende historische Darstellung und fragen wir: Ist es einem Forscher bisher gelungen, den im Eingange unserer Betrachtung aufgestellten Postulaten gerecht zu werden, so muss die Antwort lauten: „Nein."

Das Facit aus den bisherigen Untersuchungen würde sich etwa folgendermassen gestalten:

Alle Forscher haben in den Membranen Bacterien gesehen. Die Constanz derselben wird von den einen behauptet, von anderen bestritten. Ueber die Art derselben geben nur wenige Untersuchungen Genaueres. Die ersten Forscher begnügten sich damit, überhaupt „Pilze"

[1]) Die experimentelle Diphtherie. Gekrönte Preisschrift. Leipzig 1883.

in den Membranen gefunden zu haben — der damalige Stand der Kenntnisse gestattete eine genauere Unterscheidung derselben nicht — die Untersuchung beschränkte sich meist auf Zupfpräparate. Ein Urtheil über das Verhältniss der Pilze zu den Geweben liess sich daraus nicht gewinnen. Das Unzureichende dieser Untersuchungen war evident. Es machten sich daher Andere daran, auf Schnitten das Verhältniss der Pilze zu den Geweben klar zu stellen. Man constatirte, dass die Pilze vorzugsweise in den obersten Schichten der Pseudomembranen lagen, nach der Tiefe und dem Gewebe zu verschwanden. Die aufgefundenen Pilze werden überwiegend als Mikrokokken bezeichnet. In einzelnen Fällen ist unzweifelhaft der Nachweis geführt, dass rundliche Gebilde (Mikrokokken) im Gewebe und zwar in den Lymphgefässen vorkommen. Der Nachweis von Bacterien in inneren Organen war ein sehr unsicherer; er wurde geführt durch die Feststellung der Widerstandsfähigkeit der gefundenen Gebilde gegen Reagentien: Essigsäure, Kali, Aether u. s. w., sowie durch die Beobachtung von Eigenbewegungen an den im Gewebssaft enthaltenen kleinsten Körperchen. Diese Criterien waren unzureichend und führten zu diametral sich entgegenstehenden Befunden: constantem Nachweis von Bacterien auf der einen Seite, gänzlichem Vermissen derselben auf der anderen. Zuverlässig erscheinen nur die unter Anwendung der neueren technischen Hülfsmittel — Kernfärbung, Abbe'scher Beleuchtungsapparat, Oelimmersion — angestellten Untersuchungen. Aus diesen hat sich ergeben, dass in den inneren Organen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Bacterien nicht nachzuweisen sind und dass in typischen Fällen in den Membranen, und zwar in den obersten Schichten derselben, kurze Bacillen, etwa von der Grösse der Tuberkelbacillen vorkommen.

Von den Mikrokokken sind mehrfach Culturen angestellt worden in festen und flüssigen Nährsubstraten — Reinculturen waren es nicht, da als Ausgang Tonsillen-Belag diente, in welchem ausser den Mikrokokken stets andere Bacterien vorhanden sind. Dass man nach Aussaat unreinen Materials Reinculturen ohne Weiteres erwartete, zeigt uns, wie sehr sich dieses ganze Forschungsgebiet damals noch im Stadium der Kindheit befand. Ausser den Membrantheilchen kamen auch Theile innerer Organe zur Aussaat, namentlich Blut, Drüseninhalt, Herz, Niere etc., aber auch diese Versuche führten zu keinen Resultaten, da die Entnahme der Impfpartikelchen nicht mit der für derartige Versuche nothwendigen, die Ubiquität der Bacterien berücksichtigenden, peinlichen Sorgfalt und Vorsicht stattfand. Wirkliche Reinculturen sind von keinem Forscher erzielt worden, da überall von den Autoren selbst die Anwesenheit verschiedenartiger Bacterienformen, Kokken und Stäbchen, angegeben wird.

Da die erzielten Mikrokokkenculturen unrein waren, so ist den mit denselben ausgeführten Impfungen eine Beweiskraft nicht beizumessen.

Was die Uebertragung der Diphtherie auf Thiere anlangt, so ist bei keinem einzigen Thiere wirkliche typische Diphtherie durch die verschiedensten Infectionsmodi erzielt worden. Es trat nach Impfung diphtherischer Massen in die Musculatur hämorrhagische Muskelentzündung, in die Cornea radiär sich ausbreitende Keratitis, in die Trachea in einer grossen Zahl von Fällen eine pseudomembranöse Tracheitis ein. Die Mehrzahl der Forscher konnte durch Impfungen mit zersetzten organischen Substanzen, welche sie zur Controle ausführten, derartige Veränderungen nicht erzeugen. Einzelnen gelang es jedoch, mit nicht diphtherischem Material ganz identische Processe bei den Versuchsthieren zu erzielen. Es kann daher den Impfresultaten der Charakter der unbedingten Specificität nicht beigemessen werden. Man kann sich freilich dem Eindrucke nicht verschliessen, dass in den ganz frischen Membranen Diphtherischer ein bestimmtes Agens vorhanden ist, welches die Eigenschaft besitzt, auf der verletzten Trachealschleimhaut Membranen zu erzeugen, ob dieses Agens aber bacterieller oder nicht vielmehr chemischer Natur, ähnlich in seiner Wirkung dem Ammoniak ist, darüber geben die bisherigen Versuche keinen Aufschluss, da mit Reinculturen bestimmter Bacterien keine Versuche angestellt sind, aus welchen doch allein sich ein entscheidendes Resultat hätte ergeben können.

So sehen wir denn, dass die bisherigen Untersuchungen über die Bedeutung der in den diphtherischen Producten vorkommenden Bacterien zu einem befriedigenden Abschlusse nicht geführt haben. Es schien daher geboten, mit Hülfe der neuesten Untersuchungsmethoden,

namentlich der Koch'schen Culturmethoden auf festem Nährboden, die Lösung der wichtigen Frage nach der Bedeutung aller jener verschiedener Bacterienarten in Angriff zu nehmen, und zwar zunächst festzustellen, welche Arten nach ihrem Verhalten zu den erkrankten Geweben für die Aetiologie der Diphtherie überhaupt in Frage kommen können, dann diese rein zu cultiviren, und endlich mit den Reinculturen Uebertragungsversuche auf möglichst viele Thierspecies vorzunehmen.

Von diesen Gesichtspunkten geleitet, habe ich die im Nachstehenden zu besprechenden Untersuchungen ausgeführt.

Hinsichtlich der zu erwartenden Befunde war es von vornherein klar, dass dieselben sich wohl kaum gleichmässig gestalten würden. Wenn man bedenkt, dass z. B. in der Trachea innerhalb 30 Stunden eine derbe Pseudomembran dreimal sich entwickeln und abstossen kann, wie Oertel es beobachtet hat, so muss man der Möglichkeit Rechnung tragen, dass durch die massenhafte Exsudation die ursprünglich im Epithel resp. in den oberflächlichsten Grenzschichten der Schleimhaut event. vorhanden gewesenen Bacterien herausgeschwemmt worden sein können, so dass bei der anatomischen Untersuchung ein negativer Befund verzeichnet werden muss. Therapeutische Massnahmen, namentlich Aetzungen der erkrankten Partien, konnten ebenfalls nicht gleichgültig sein für das Ergebniss der späteren Untersuchungen. Endlich aber musste die Möglichkeit erwogen werden, dass die in den erkrankten Theilen vorher vorhanden gewesenen Bacterien bereits wieder zu Grunde gegangen resp. derartig verändert sein konnten, dass sie den Farbstoff nicht mehr annahmen, besonders dann, wenn der Exitus lethalis verhältnissmässig lange Zeit nach Beginn der Affection stattgefunden hatte. Das Verhalten der Erysipelkokken in der äusseren Haut, ihr Fehlen in den stark gerötheten Partien, ihr ausschliessliches Vorkommen an der Grenze des Processes, legte die Möglichkeit nahe, dass auch bei den diphtherischen Processen, welche sich rasch nach der Fläche hin ausbreiten, ähnliche Verhältnisse zu berücksichtigen sein müssten. Alle diese Erwägungen lassen eine Kenntniss des klinischen Verlaufes der zu untersuchenden Fälle wünschenswerth erscheinen, da nur in diesem Falle eine Auswahl der frisch erkrankten Partien, auf deren Untersuchung es ja besonders ankommt, möglich sein dürfte.

Auf die klinische Beobachtung musste ich bei der Mehrzahl der Fälle leider verzichten, sie ist eben nur möglich bei einer Thätigkeit im Krankenhause selbst. Soweit es anging, habe ich mich bemüht, von dem klinischen Verlaufe, vor Allem von der Dauer der Erkrankung Kenntniss zu erlangen. Für eine Anzahl von Fällen musste ich jedoch selbst auf diese Angaben verzichten und mich mit der mir übersandten pathologisch-anatomischen Diagnose begnügen.

Die Scharlach-Diphtherie war ich auf Grund der Geschichte der Diphtherie wie des Verlaufes der Erkrankung a priori geneigt, von der Diphtherie gänzlich zu trennen. Das überaus häufig beobachtete, von den verschiedensten Seiten betonte gleichzeitige Auftreten von Scharlach neben reiner Diphtherie in denselben Epidemien, in denselben Häusern, in denselben Familien, schien mir jedoch wichtig genug, um auch Fälle von Scharlach-Diphtherie mit in den Kreis der Betrachtung zu ziehen.

Das von mir untersuchte Material stammt aus verschiedenen Krankenhäusern Berlins und aus dem Obuchow'schen Hospital in St. Petersburg. Für die freundliche Ueberlassung desselben bin ich zu besonderem Danke verpflichtet den Herren: Professor Dr. Albrecht in St. Petersburg, Dr. Fehleisen, Dr. Frank, Dr. C. Friedlaender, Dr. Grawitz, Sanitätsrath Dr. Guttmann, Geheimrath Professor Dr. Henoch und Stabsarzt Dr. Rosenthal.

In einer Anzahl von Fällen standen mir nur die localerkrankten Partien: Pharynx, Larynx und Trachea zur Verfügung, nicht aber die inneren Organe. Aus der Beschreibung der einzelnen Fälle wird sich das Nähere ergeben.

Für die Untersuchung der Schnitte war es nun vor Allem nöthig, eine Färbemethode anzuwenden. mit welcher womöglich alle bekannten Bacterienarten gefärbt werden können.

Alle bisher veröffentlichen Methoden, die Weigert'sche Kernfärbungsmethode und Picrocarmin-Gentianaviolet-Doppelfärbung, die Koch'sche und Ehrlich'sche Doppelfärbung für

Tuberkelbacillen, erfüllten diesen Zweck nicht. Bei der Untersuchung von Schnitten syphilitischer Sclerosen, welche ich mit der Koch'schen Tuberkelbacillen-Farbflüssigkeit, 1 ccm einer concentrirten alkoholischen Methylenblaulösung auf 200 ccm Wasser + 0,2 ccm einer 10 proc. Kalilauge, gefärbt oder anstatt mit Bismarckbraun mit einer schwachen Essigsäurelösung nachbehandelt hatte, fand ich, dass die an der Oberfläche derartiger ulcerirter Producte stets vorhandenen verschiedenartigen Bacterien äusserst intensiv blau gefärbt waren, sehr viel intensiver als nach einer gleichen oder auch längere Zeit währenden Färbung mit einer gleich starken nicht kalihaltigen Methylenblaulösung. Die Ursache der intensiven Färbung war daher ohne Zweifel das in der Farblösung enthaltene Kali. Da die schwache Koch'sche Methylenblaulösung bei der Färbung einzelner Bacterienarten vollkommen befriedigende Resultate mir nicht gab, namentlich nicht schnell und zugleich intensiv genug färbte, so steigerte ich die Concentration derselben. Die intensivste und schnellste Färbung erzielte ich nach Zusatz von 30 ccm einer concentrirten alkoholischen Methylenblaulösung zu 100 ccm der von Koch verwandten Kalilösung von 1 : 10000 Wasser. Für die Färbung der Tuberkelbacillen bietet die stärkere Concentration der Lösung keine Vortheile, wohl aber für alle übrigen Bacterien. Für die ganz intensive Färbung der Mehrzahl der Bacterien in Schnitten genügt es die Schnitte nur wenige Minuten in der starken Lösung zu belassen. Sie werden dann in einer ½ procent. Essigsäurelösung kurze Zeit, einige Secunden nur, hin und her bewegt, um den überschüssigen Farbstoff aus den Geweben zu entfernen und eine reine Kernfärbung zu erhalten, dann in absolutem Alkohol gut entwässert, darauf in Cedernöl gebracht und endlich in Canadabalsam eingelegt.

Die Milzbrand-, die Kaninchen- und Mäuse-Septicämie-Bacillen, die Typhus- und Rotz-Bacillen, die Erysipelas-Mikrokokken, der Micrococcus tetragenus, die Spirochäten des Rückfalltyphus u. s. w., alle färben sich in den Schnittpräparaten auf nahezu gleiche Weise, auch die Schimmelpilzmycelien in inneren Organen nehmen diese Färbung ausgezeichnet an. Die Methode stellt also gewissermassen eine Universalfärbemethode dar.

Man könnte vielleicht annehmen, dass alle die auf die Tuberkelbacillen zum Theil noch schneller und intensiver wie die kalihaltige Methylenblaulösung einwirkenden Farblösungen für die Färbung anderer Bacterien in Schnitten sich in vollkommen gleicher Weise verwerthen liessen. Dies ist jedoch nicht der Fall. Mit den von Ehrlich und Weigert angegebenen Farblösungen z. B. färben sich alle jene Bacterien wohl am Deckgläschen sehr intensiv, in Schnitten jedoch bei der Nachbehandlung mit Essigsäure und Alkohol geben manche von ihnen, wie z. B. die Rotz-Bacillen, den aufgenommenen Farbstoff in kürzester Zeit so vollkommen wieder ab, dass man auch nicht die schwächste Andeutung einer Färbung mehr an ihnen wahrnehmen kann. Es muss also das Methylenblau in kalihaltiger wässeriger Lösung eine ganz specifische Verwandtschaft zu allen jenen pflanzlichen Gebilden besitzen. Bei sämmtlichen nachstehend geschilderten Untersuchungen kam die kalihaltige Methylenblaulösung in der oben angegebenen Concentration zur Anwendung.

Beschreibung der untersuchten Fälle.

1. Fall. 6jähr. Knabe, starb nach 9tägigem Kranksein.

Anatomische Diagnose: Scarlatina, Diphtheria, Otitis purulenta duplex, Pneumonia duplex.

Auf den Tonsillen zerfallene diphtherische Massen, auf den Gaumenbögen ebenfalls diphtherische Beläge. Larynx, Trachea frei. Am Herzen nichts Besonderes. Rechte Lunge im Ober- und Unterlappen hepatisirt. Mittellappen lufthaltig. Linke Lunge im oberen Theil des Unterlappens hepatisirt, sonst lufthaltig. Nieren blass, sonst normal. Leberacini deutlich.

Zur Untersuchung standen nur die Rachengebilde zur Verfügung. In Schnitten durch die Tonsillen und ihre Umgebung sieht man nach der Färbung eine breite Zone ungefärbten Gewebes auf der nach der Mundhöhle zu gerichteten Seite des Schnittes. Bei schwacher Vergrösserung (Zeiss AA, Ocular 4) erscheint dieselbe blau umsäumt. Der Saum ist jedoch kein gleichmässiger, hier und da erstrecken sich blaue Flecke und Streifen in die ungefärbte Partie hinein. Im Inneren

dieser letzteren sind zahlreiche schwach violett gefärbte Körnchenhaufen bemerkbar, deren Farbe nach dem gefärbten Gewebe zu allmälig intensiver violett wird.

An der Grenze dieser unzweifelhaft necrotischen Partie ist das Gewebe fein blau punctirt. Hier bemerkt man intensiv blaue, spiess- resp. zungenförmige Figuren, welche tief in die Muskulatur hineinragen. Diese Figuren treten ganz besonders deutlich hervor, weil sie an mehreren Stellen durch einen sehr schmalen, ungefärbten Saum von dem intensiv gefärbten Gewebe sich abheben.

Bei der Betrachtung mit stärkerem System — Zeiss $^1/_{12}$", Oelimmersion, Ocular 2 — ergiebt sich, dass der äussere Saum von zahllosen Bacterien, Mikrokokken und Stäbchen gebildet wird. Die tiefer eindringenden blaucn Flecken stellen Haufen dieser Bacterien dar; die blauen Streifen sind Züge feiner, wellig angeordneter Bacillen. Die violetten Körnchenhaufen sind abgestorbene Plasmazellen. Man sieht deutlich alle Uebergänge von zerflossenen, schwach violetten Körnchenhaufen bis zu den intensiv blauviolett gefärbten, mit Kern und Kernkörperchen versehenen Plasmazellen, welche an der Grenze der abgestorbenen Partie besonders reichlich vorhanden sind, sich aber auch durch das ganze Gewebe zerstreut vorfinden. Die blau punctirte Grenze der necrotischen Partie ist durch eine Anhäufung von Kernen bedingt. In diese sieht man dichte Massen von Mikrokokken eindringen, welche lange zierliche Ketten bilden, wie man an den am weitesten central vorgedrungenen Haufen am besten erkennen kann. Der schmale ungefärbte Saum, von welchem die Figuren umgeben sind, ist ein feiner necrotischer Gewebsstreifen, wahrscheinlich erzeugt durch die directe Einwirkung des von den kettenbildenden Mikrokokken producirten Giftes.

Durch das ganze Gewebe sieht man kleinste unregelmässig geformte blaue Partikelchen zerstreut, welche kurze Stäbchen, auch wohl Mikrokokken vortäuschen können. Es sind dies aber weder Bacterien, noch auch Niederschläge aus der Farbstofflösung. Diese Gebilde finden sich häufig da, wo das Gewebe schon schwere Läsionen erlitten hat und sich kurz vor dem Absterben befindet.

In Schnitten durch den Larynx fehlt stellenweise das Epithel. Eine Pseudomembranbildung ist nicht vorhanden. Auf den vom Epithel entblössten Stellen sieht man vereinzelte Bacterien verschiedener Art angesiedelt, in mehreren Lymphgefässquerschnitten dagegen dichte Haufen von kettenbildenden Mikrokokken.

Die Erklärung des geschilderten Befundes liegt auf der Hand: Die in das Gewebe eindringenden kettenbildenden Mikrokokken führen zu einer Necrose desselben, und in die necrotischen Partien dringen dann von der Mundhöhle aus Bacterien verschiedener Art ein, da das abgestorbene eiweissreiche Material ihnen einen sehr günstigen Nährboden liefert. Die Anfänge des Processes liessen sich in den zahlreichen untersuchten Schnitten nicht mehr erkennen.

2. Fall. 6jähriger Knabe, war etwa 8 Tage krank an Scharlach mit Rachendiphtherie.

Anatomischer Befund: Tonsillen necrotisch, Uvula mit einem dünnen, nicht abziehbaren Belage bedeckt. Trachea frei. An den inneren Organen nichts Besonderes.

Auf Schnitten der Uvula fehlt das Epithel, überall Haufen von kettenbildenden Mikrokokken von der Oberfläche in das zellig infiltrirte Gewebe hineingehend. Zahlreiche Gefässe im Gewebe sind mit denselben Mikrokokken vollgestopft. Die Mikrokokkenhaufen sind von von einer schmalen, ungefärbten Zone umgeben.

Auf Schnitten der Tonsillen ist das eigentliche Tonsillengewebe nicht gefärbt, necrotisch. Am Rande der necrotischen Partie dringen dichte Massen von kettenbildenden Mikrokokken in das Gewebe ein.

In sämmtlichen inneren Organen sieht man überall Capillargefässe vollgestopft mit denselben kettenbildenden Mikrokokken.

3. Fall. Diphtherie nach Scharlach.

Tonsillenschnitte: An Stelle des Epithels stellenweise schmale kernlose Pseudomembran von dichten Haufen kettenbildender Mikrokokken durchsetzt, welche auch in die zellig infiltrirte Schleimhaut eindringen. Die grösseren Haufen sind von einem schmalen ungefärbten

Hof umgeben. In den Lymphspalten im Gewebe sieht man überall dichte Massen derselben Mikrokokken.

4. Fall. 16jähriger Knabe, gestorben an Scharlach mit Diphtherie.

Tonsillenschnitte: Gewebe von Zellen dicht infiltrirt, Epithel meist erhalten; da wo es fehlt, in der Tiefe der Recessus, dringen Haufen von Mikrokokken in das Gewebe ein, umgeben von einem schmalen, ungefärbten Saum.

Lungenschnitte: Alveolen stellenweise mit Blutkörperchen, Epithelien und Fibrin vollgestopft, reichliche Blutaustretungen im interstitiellen Gewebe. Capillaren strotzend gefüllt. In einzelnen Bezirken finden sich sowohl im Alveoleninhalt, als auch im interstitiellen Gewebe kurze Kettchen kleiner Mikrokokken vereinzelt und in Gruppen; hie und da in den Alveolen ein vereinzelter Fäulnissbacillus. Schnitte des Herzens, der Nieren, der Milz, der Leber, des Gehirns und der Haut frei von Mikroorganismen.

5. Fall. Mädchen, 4 Jahr 5 Monate alt, erkrankte an Scarlatina, zu welcher sich nach einigen Tagen Diphtherie gesellte. Am 10. Krankheitstage stiessen sich reichliche diphtherische Beläge im Pharynx ab, welche sich jedoch bald neu bildeten. Unter hydropischen Erscheinungen starb die Patientin am 18. Krankheitstage.

Anatomischer Befund: An der hinteren Rachenwand und am Gaumensegel tiefe Defecte mit graugelbem membranösem Belag. Graugelbe membranöse Auflagerungen auf der ganzen Schleimhaut des Larynx fest anhaftend, auf der Trachea meistens lose aufliegend. Die linke Lunge grösstentheils adhärent. Auf dem Durchschnitt nichts Besonderes. Kleine käsige Schmelzungen der Bronchialdrüsen. Rechte Lunge vollständig frei. Herz ohne Veränderung. Nieren beide stark vergrössert. Zeichnung der Rindensubstanz grösstentheils erhalten, an mehreren Stellen durch grau eingelagerte Flecke etwas verwischt. Volumen der Rindensubstanz stark vermehrt. Milz fast auf das Doppelte vergrössert. Pulpa weich, dunkelroth; Follikel gross; Consistenz schlaff. Leber stark geröthet, sonst ohne Veränderung.

Es wurden untersucht: Schnitte der Tonsillen, des Larynx, der Trachea, der Nieren, der Milz und des Herzens. An den Schnitten der Tonsillen liess sich der Uebergang vom wohlerhaltenen Epithel zur Pseudomembranbildung verfolgen. Auf dem erhaltenen Epithel nur vereinzelte Mikrokokken, im zerfallenden Epithel Gruppen von kettenbildenden Mikrokokken in die Schleimhaut eindringend. Dieselben ziehen sich noch eine Strecke an der Grenze zwischen Pseudomembran und Gewebe hin, um dann zu verschwinden. In dem obersten Theil der Pseudomembran finden sich Mikrokokken verschiedener Grösse sowie verschiedene Arten von Stäbchen. Am tiefsten dringen in die Membran Haufen der kurzen von Klebs beschriebenen Bacillen ein, ohne jedoch die Gewebsgrenze zu erreichen. Das Gewebe selbst ist frei von Bacterien mit Kernen dicht infiltrirt; die Gefässe erweitert und gefüllt.

In Epiglottisschnitten: Pseudomembran mit mässig reichlichen Kernen, im äusseren Theil derselben Haufen der Stäbchen stellenweise bis nahe an das Gewebe heranreichend.

Da wo der Ringknorpel bei der Tracheotomie durchschnitten war, ist derselbe vom Perichondrium entblösst, von dem umgebenden Gewebe abgetrennt; lange, feine, wellige Bacillen dringen im Verein mit Mikrokokkenhaufen an der Knorpelgrenze eine Strecke weit vor.

In Schnitten der Trachea findet sich eine zellenreiche Pseudomembran; an einzelnen Stellen liegen an ihrer Basis kettenbildende Mikrokokken, welche auch in die obersten Gewebsschichten hineinwuchern.

In allen Theilen trifft man auf sehr reichliche Mengen von Plasmazellen. In keinem der inneren Organe sind weder in den Blutgefässen, noch in den Lymphbahnen, Bacterien nachweisbar.

6. Fall. 3jähriges Kind, gestorben am 9. Krankheitstage an Diphtherie; 4 Tage ante mortem Tracheotomie.

Anatomischer Befund: Diphtheritis faucium et laryngis; dünne Membranen auf der Trachea und den grösseren Bronchien. Bronchopneumonische Infiltrationen nahezu $^2/_3$ der Lungen einnehmend.

In Schnitten der Uvula und der Tonsillen sieht man an Stelle des Epithels breite Pseudomembranen, blau umsäumt. Während die Hauptmasse der Pseudomembran aus körnigen, nur wenige Zellen einschliessenden Fibrinmassen besteht, welche bei der Untersuchung mit der Blende einen starken Glanz zeigen, enthält die äussere Zone ein vorwiegend zelliges Material. Auf der Oberfläche sieht man ein buntes Gemisch von Bacterien; am tiefsten dringen in die Membran ein jene kleinen, schlanken, leicht gebogenen, häufig an einem Ende kolbig angeschwollenen Bacillen, welche in Häufchen unregelmässig angeordnet sind. In der breiten, nur vereinzelte eingestreute Kerne führenden Masse der Pseudomembran, bis zur Schleimhautgrenze hin, fehlen die Bacterien gänzlich. Die oberflächlichen Gefässe sind strotzend gefüllt; das Gewebe selbst ist reichlich mit Kernen durchsetzt. Dieselbe Anordnung findet sich jedoch nicht längs des ganzen Schnittrandes: So sieht man an einer Stelle des Schnittes die Pseudomembran übergehen in ein schmales, fast nur aus Zellen zusammengesetztes Exsudat. Dasselbe ist durchsetzt von zahllosen Mikrokokkenketten, welche bis an die Schleimhaut herangehen, stellenweise in Form keilförmiger Figuren in das Schleimhautgewebe und sogar in die erweiterten Blutgefässe eindringen. Verfolgt man dieses Exsudat längs des Saumes, so gelangt man an eine Stelle, wo dasselbe aufhört, und wo die vom Epithel entblösste Schleimhaut, auf welcher vereinzelte Mikrokokken erkennbar sind, zu Tage liegt. Geht man noch weiter, so gelangt man an eine mit Epithel bekleidete Partie. Das Epithel ist von Rundzellen durchsetzt, welche auf demselben eine dünne Lage bilden. Bacterien findet man daselbst nicht mehr. Das Gewebe selbst ist kleinzellig infiltrirt: Ueberall stösst man auf intensiv gefärbte Plasmazellen, welche den Eindruck machen, als hätte man mit Mikrokokken vollgestopfte Gefässquerschnitte vor sich. Bei näherer Betrachtung sieht man jedoch, dass diese Gebilde einen Kern haben und dass die Form der einzelnen Körnchen unregelmässig ist, so dass über ihre Bedeutung Zweifel nicht bestehen können.

In den inneren Organen, welche untersucht wurden — Thyreoidea, Lunge, Herz, Milz und Nieren — konnten in zahlreichen Schnitten Bacterien irgend welcher Art nicht nachgewiesen werden.

Auf einen eigenthümlichen Befund in den Lungen, welcher jedoch keineswegs charakteristisch für die Diphtherie ist, da er auch sonst vielfach beobachtet wird, möge hier noch hingewiesen werden: Ab und zu sieht man in gefärbten Lungenschnitten intensiv blaue, hirschgeweihartige Figuren. Bei näherer Betrachtung erkennt man, dass diese blauen Massen innerhalb der Capillaren liegen. Dadurch, dass ein Theil einer Capillare ganz, die mit dieser in Verbindung stehenden Capillaren aber nur zum Theil davon erfüllt sind, kommt das geweihartige Aussehen zu Stande. Wahrscheinlich rühren diese Massen von zusammengesinterten Zellen her, welche chemisch derartig verändert sind, dass sie den Farbstoff aufnehmen und bei der Essigsäure- und Alkoholbehandlung nicht wieder abgeben. Anfangs ist man unwillkürlich geneigt, diese Gebilde für Anhäufungen von feinsten Bacterien zu halten, zu deren Auflösung die benutzten Systeme nicht ausreichen. Das Wiederkehren dieser Figuren bei den verschiedensten Affectionen, sowie ihre homogene Beschaffenheit führten jedoch zu ihrer richtigen Würdigung.

7. Fall: Kleiner Knabe, 2½ Jahr alt, erkrankte mit diphtherischem Belag der rechten Tonsille. Am 5. Tage heftige Dyspnoe und Stridor, Tracheotomie. Tod am 7. Tage.

Anatomischer Befund: Fauces und Larynx mit Pseudomembranen bedeckt; unterhalb der Tracheotomiewunde reicht eine Pseudomembran bis nahe zur Bifurcation. Lungen lufthaltig bis auf einzelne bohnengrosse Atelectasen. Sonstige Organe normal.

Untersucht: Schnitte der Tonsillen und Trachea. Epithelsaum nur stellenweise zerstört. Da, wo das Epithel fehlt: breite, fest anhaftende Pseudomembran sich pilzartig nach beiden Seiten hin über das intacte Epithel herüber lagernd. Der äusserste Saum der Pseudomembran enthält sehr zahlreiche gefärbte Kerne, dann folgt eine breite Zone, welche nur wenig Kerne enthält, dann das stark zellig infiltrirte Gewebe mit stark erweiterten und gefüllten Blutgefässen und zahlreichen Plasmazellen. In der obersten zellenreichen Schicht der Membran finden sich

reichliche Haufen der bereits beschriebenen kurzen Bacillen, ganz an der Oberfläche nur vereinzelte andere Bacterien, Mikrokokken und Stäbchen, ähnlich denen der Kaninchen-septicämie; die tieferen Exsudatschichten, sowie das Gewebe selbst enthalten keine Bacterien. Auf Schnitten der Trachea ist der Befund genau derselbe; die Basalmembran ist nicht deutlich erkennbar.

8. Fall. 5 Jahre alter Knabe, erkrankte an typischer Diphtherie und starb am 7. Krankheitstage.

Anatomischer Befund: Pseudomembranöse Auflagerungen im Rachen, Larynx und der Trachea; hämorrhagische Bronchopneumonie. Die übrigen Organe ohne besondere Veränderungen.

Es wurden untersucht Schnitte der Uvula, der Tonsillen, der Trachea, Lunge und Milz.

An der Spitze der Uvula fehlt das Epithel, an dessen Stelle liegt eine breite Pseudomembran dicht dem Gewebe an. In der äussersten Schicht derselben massenhafte Anhäufung verschiedener Mikrokokken und Stäbchen, dann folgt eine Schicht mit dichten Kernen, in dieser liegen wiederum Haufen der schon mehrfach beschriebenen Stäbchen; da, wo die Stäbchen aufhören, beginnt die breite farblose Zone des Exsudates, in welcher nur wenige Kerne, aber zahlreiche Blutkörperchen enthalten sind. Diese Zone geht in das von ausgetretenen Blutkörperchen, Kernen und Plasmazellen dicht durchsetzte Gewebe über, in welchem wiederum die enorm weiten, strotzend gefüllten Gefässe auffallen. In den Nischen der Tonsillen fehlt das Epithel; an dessen Stelle findet sich überall ein fibrinöses, zahlreiche Kerne, aber keine Bacterien führendes Exsudat.

In der Trachea zeigt das kernarme, ausserordentlich breite Exsudat eine mehrfache Schichtung, in der obersten zum Theile abgelösten Schicht sind massenhaft Bacterien verschiedener Art enthalten, während sie in der Tiefe des Exsudates, sowie im Gewebe selbst fehlen.

In den Lungenschnitten erscheinen die Capillaren strotzend gefüllt mit Blutkörperchen und farblosen Zellen. Im interstitiellen Gewebe finden sich sehr reichliche Plasmazellen. Ueberall sieht man Blutaustretungen, in den Alveolen fibrinöses und zelliges Exsudat, keine Bacterien; ebensowenig in Schnitten der Milz.

9. Fall. Kind an Diphtherie verstorben, nähere Daten fehlen.

Anatomischer Befund: Dicke Pseudomembranen im Rachen, Kehlkopf und in der Trachea.

Auf Tonsillenschnitten zeigt sich die über 1 mm breite Membran blau umsäumt. Der Saum besteht aus unregelmässig durcheinander liegenden, verschiedenartigen Bacterien; weiter nach innen zu sieht man in der zahlreiche Kerne führenden Schicht Haufen der Klebs'schen Stäbchen, welche am tiefsten von allen Bacterien in die Membran eindringen. In der breiten kernarmen Exsudatmasse, welche auf den erweiterten, prall gefüllten Gefässen der Schleimhaut aufliegt, fehlen die Bacterien. Da, wo das Epithel erhalten, ist kein Exsudat vorhanden; der Epithelsaum schneidet scharf ab, ist jedoch noch eine Strecke weit vom Exsudat überlagert. Die Gefässe unter dem erhaltenen Epithel sind gleichfalls erweitert und gefüllt. Ein Eindringen von Bacterien in das Epithel ist nicht wahrzunehmen. Auf Schnitten des Zungengrundes ist das Bild ein ähnliches — epithelführende und epithellose mit Exsudat bedeckte Partien wechseln ab. Stellenweise sieht man von den Seiten her die Exsudatmassen über epithelführende Inseln zusammenschlagen. Dichte Haufen von Mikrokokken, lange, feine, wellige Bacillen und kurze feine Stäbchen sind bunt in den verschiedenen Schichten des Exsudates durcheinander gewürfelt; da, wo das Exsudat verhältnissmässig am wenigsten verändert ist, sieht man am weitesten nach der Schleimhaut zu die Stäbchen eingelagert.

Innere Organe standen nicht zur Verfügung zur mikroskopischen Untersuchung.

10. Fall. 3 Jahre altes Kind, acut erkrankt, mit membranösem Belag auf den Tonsillen und im Rachen, nach 3 Tagen hochgradige Dyspnoe, heisere Stimme, Rasselgeräusche über beiden Lungen, Tracheotomie, Entleerung reichlicher Mengen von Membranen, Tod am 5. Tage nach der Operation.

Anatomischer Befund: Pseudomembran auf den Fauces, auf dem Larynx und der Trachea. Hämorrhagische Bronchopneumonie. Schwellung der Follikel in der Milz und der Peyer'schen Haufen im Darm.

Tonsillen-Schnitte: Dicke Pseudomembran an Stelle des Epithels. Auf der Oberfläche derselben buntes Bacteriengemisch, dann Zone der in Haufen angeordneten Klebs'schen Bacillen, dann breite Zone zellenarmen Exsudates, welches auf der mit Zellendetritus erfüllten Schleimhaut aufliegt. Gefässe dicht unter der Membran erweitert und gefüllt. An den Partien, wo die Membran aufhört, in dem zum Theil zerstörten Epithel Haufen der Stäbchen. An einer Stelle liegen Haufen von Stäbchen dicht auf den Blutgefässen auf; in dem Exsudat, welches sie hier überdeckt, finden sich dagegen keine Stäbchen.

Trachea: Das fest anhaftende Exsudat besteht fast in seiner Totalität nur aus dichten Haufen der Stäbchen, welche bis an die Schleimhautgrenze herangehen und in die Drüsen-Ausführungsgänge hineinziehen. Hie und da sieht man an der Oberfläche vereinzelte Ketten von Mikrokokken, keine anderen Bacterien. Schleimhaut selbst von Zellen und Zelldetritus durchsetzt.

Lungenschnitte: Stellenweise sind die Alveolen mit Zellen und Fibrin erfüllt, die Blutgefässe erweitert, zahlreiche Blutkörperchen in dem interstitiellen Gewebe. Auf dem Epithel der Bronchiendurchschnitte vereinzelte Stäbchen.

In Herz, Milz, Niere, Leber sind Bacterien nicht nachzuweisen, ebensowenig in Schnitten der geschwollenen Peyer'schen Haufen.

11. Fall. Kind 3 Tage krank an typischer Diphtherie. 12 Stunden a. m. Tracheotomie.

Anatomischer Befund: Rachengebilde mit einer derben Pseudomembran bedeckt, dünnere Membran auf der Trachea. Hämorrhagische Bronchopneumonie. Ecchymosen unter dem Ueberzuge der Leber. Sonst nichts Besonderes.

Uvula-Schnitte: Gewebe stark zellig infiltrirt, enthält reichlich Zelldetritus. Pseudomembran an Stelle des Epithels; auf der Oberfläche verschiedene Bacterien, besonders Kokken, welche kurze, zierliche Kettchen bilden; unterhalb derselben Haufen der kurzen Klebs'schen Stäbchen.

Zungengrund-Schnitte: An einzelnen Stellen ist das Epithel erhalten, an anderen findet sich eine schmale, fast nur aus Zellen bestehende Auflagerung, in welcher nur die Stäbchen vorhanden sind, welche bis dicht an die dilatirten und gefüllten Gefässe der Schleimhaut herangehen, endlich wiederum Stellen mit breiter zellenarmer Auflagerung, in welcher die Stäbchen nur in der obersten Schicht liegen.

Lungen-Schnitte: An verschiedenen Stellen Blutaustretungen im interstitiellen Gewebe und in den Alveolen, letztere von einem zelligen Material erfüllt. In einzelnen Bezirken sind die Alveolen mit zierlichen, kurzen, aus 3 bis 6 Gliedern zusammengesetzten Ketten kleiner Mikrokokken umsäumt.

Leber-Schnitte: In den oberflächlichsten Schichten vereinzelte Stäbchen.

Herz, Milz, Nieren frei von Bacterien.

12. Fall. $1\frac{1}{2}$jähriges Kind unter pneumonischen Erscheinungen erkrankt, todt am 3. Tage.

Anatomischer Befund: Pneumonische Herde in beiden Lungen, Pseudomembran auf der Trachea, Rachen frei.

Trachea-Schnitte: Epithel fehlt überall; an Stelle desselben eine vorwiegend aus Zellen bestehende Auflagerung, in welcher die Klebs'schen Stäbchen sich finden, dazwischen jedoch auch andere Bacterien. An einzelnen Stellen liegt die von Stäbchen dicht bedeckte Basalmembran frei.

Lungen-Schnitte: Zellige Anfüllung der Alveolen; Hämorrhagieen im interstitiellen Gewebe. Stellenweise ganz das Bild der fibrinösen Pneumonie, mit zahlreichen, im Exsudat zerstreuten ovalen Kokken; an anderen Stellen dichte Haufen der Stäbchen im Alveoleninhalt,

durch ihre intensive Färbung stark hervortretend. Zwischen den Stäbchenhaufen vereinzelte Mikrokokken.

Herz, Leber, Milz, Nieren frei von Bacterien.

13. Fall. 4 Jahre altes Kind, 7 Tage krank. Typische Diphtherie. 3 Tage a. m. Tracheotomie.

Anatomischer Befund. Dicke Pseudomembranen auf der Uvula, auf den Tonsillen, am Zungengrunde. In der Lunge hämorrhagische Bronchopneumonie. Unter dem Ueberzuge der Leber und Milz kleine Hämorrhagieen; Leber und Nieren parenchymatös getrübt. Auf Schnitten: Uvula stellenweise vom Epithel entblösst, hier von Mikrokokkenhaufen besetzt, stellenweise bedeckt mit einer Pseudomembran von dem mehrfach geschilderten Bau. Die Gefässe sind enorm dilatirt. Das Gewebe ist durchsetzt von Hämorrhagieen, von reichlichen Kernen und Kerndetritus.

Genau dieselbe Beschaffenheit bieten die Tonsillenschnitte. Die Pseudomembranen zeigen hier einen mehrgeschichteten Bau und sind von zahllosen Bacterien verschiedener Art durchsetzt. An einzelnen Stellen sieht man dichte Haufen von Mikrokokken in die Schleimhaut eindringen, an anderen wiederum (so in den Schnitten des Zungengrundes) die Klebs'schen Stäbchen bis dicht an die dilatirten Gefässe herangehen.

In Lungenschnitten finden sich in den perivasculären Lymphräumen Herde von Mikrokokken, hin und wieder jedoch auch Haufen von Stäbchen.

In der Leber trifft man gleichfalls beide Bacterienformen, vorwiegend jedoch die Mikrokokken, letztere in den Gefässen, die Stäbchen nur in dem Ueberzuge. In der Milz, im Herzen und in den Nieren sind nur Herde von Mikrokokken vorhanden, und zwar innerhalb von Capillaren.

14. Fall. Kind an typischer Diphtherie verstorben. Nähere Daten fehlen.

Anatomischer Befund. Pseudomembranöse Auflagerungen auf Gaumen, Tonsillen und Trachea.

In den Schnitten des Gaumens und der Tonsillen wechseln epithelbedeckte Stellen mit epithellosen ab. Da, wo das Epithel fehlt, findet sich ein mehr weniger zellenreiches Exsudat, welches das erhaltene Epithel überlagert. An einer Stelle sieht man die Exsudatmassen über einer erhaltenen Epithelinsel von den Seiten her zusammengeflossen. Im Saume des Exsudates finden sich Mikrokokken, grössere und kleinere Stäbchen, am tiefsten in das Exsudat eindringend die bekannten Klebs'schen Stäbchen; in der Trachea wiegt eine bestimmte Bacterienart nicht vor. Während meist die Grenze zwischen Epithel und Exsudat eine scharfe ist, so kann man doch an einzelnen Stellen allmälige Uebergänge verfolgen — vom intacten Epithel bis zur vollständigen Zerstörung desselben. Auf diesen Partien sieht man nur Stäbchen, allerdings ganz vereinzelt.

15. Fall. 4 Jahre altes Mädchen starb am 9. Krankheitstage, nachdem 5 Tage zuvor die Tracheotomie gemacht war.

Die anatomische Diagnose lautete: Schwellung der Pharynxschleimhaut, diphtheritischer Belag auf den Tonsillen, Croup des Kehlkopfes, der Trachea und Bronchien.

In Schnitten der Trachea und des Larynx ist nirgends mehr das Epithel vorhanden. An Stelle desselben sieht man eine aus körnigen, bei centraler Beleuchtung mit Blende glänzenden Massen zusammengesetzte Pseudomembran, in welcher zahlreiche blaue Kerne eingelagert sind. Durch den eigenthümlichen Glanz hebt sich die Pseudomembran von dem Schleimhautgewebe ab, eine Basalmembran ist deutlich nicht erkennbar. Das Exsudat ist blau umsäumt, an einzelnen Stellen dringen die blauen Massen bis an die Schleimhaut heran. Der Saum besteht ausschliesslich aus Mikrokokken, welche dichte Haufen bilden; nirgends sieht man indessen dieselben in die Schleimhaut eindringen. Die Lymph- und Blutgefässe, stark mit farblosen resp. rothen Blutkörperchen gefüllt, sind frei von Bacterien, ebenso die Schnitte der geschwollenen Lymphdrüsen, der Lunge, des Herzens, der Leber, der Nieren und der Milz.

16. Fall. 7jähriges Kind, an exquisiter, vom Rachen auf den Kehlkopf und die Luftwege fortgeschrittener Diphtherie gestorben.

Anatomischer Befund: Graugelbliche Pseudomembran ziemlich fest aufliegend auf der Larynx- und Tracheaschleimhaut.

In Schnitten der Trachea Exsudat mit deutlicher Schichtung, zahlreiche Kerne führend. An einzelnen Stellen sind Lacunen in demselben vorhanden, welche rings von Mikrokokken umsäumt sind. In den obersten Schichten finden sich Bacterien verschiedener Art, Mikrokokken und mehrere Stäbchenformen in grosser Menge. Von der stark zellig infiltrirten, mit weiten, gefüllten Blutgefässen durchsetzten Schleimhaut ist das Exsudat durch eine Basalmembran scharf abgegrenzt.

17. Fall. Kind, an Diphtherie erkrankt. Tracheotomie. Tod.

Anatomischer Befund: Belag auf dem Gaumen und der Uvula, graugelblich belegte Ulcerationen der Mandeln. In der Trachea keine abziehbare Pseudomembran. Schleimhaut von graugelblichem, trockenem Aussehen.

Auf Durchschnitten der Uvula sieht man auf der nach dem Pharynx zugewandten Seite das Epithel erhalten. An der Spitze schneidet dasselbe scharf ab; an seiner Stelle findet sich auf der anderen Seite der Uvula eine Pseudomembran mit mässig reichlichen Kernen, welche das intacte Epithel eine kurze Strecke überlagert. In der obersten Schicht des Exsudates ein buntes Gemisch von Bacterien, unter welchen besonders eine Hefe vorwiegt.

In den Einstülpungen der Tonsillen fehlt das Epithel. Die zellig infiltrirte Schleimhaut ist von einem, reichliche Detritusmassen enthaltenden Exsudate bedeckt. Die oberflächlichen Partien des Tonsillengewebes sind necrotisch. Nach der Schleimhaut zu sind die necrotischen Stellen umsäumt von kettenbildenden Mikrokokken, welche in das zellig infiltrirte Gewebe eindringen.

In den Schnitten des Larynx und der Trachea findet man nirgends mehr Epithel, aber auch keine Auflagerungen. Die Schleimhaut selbst hat einen dunkelblauen Saum von kettenbildenden Mikrokokken, welche stellenweise auch etwas in das Gewebe eindringen. Da, wo der Knorpel bei der Tracheotomie durchschnitten war, ist derselbe von seiner Bekleidung abgetrennt. Lange, wellige Fäden feiner Bacillen- und Mikrokokkenhaufen schieben sich an der Knorpeloberfläche eine Strecke weit in das Gewebe vor.

18. Fall. 5jähriges Kind, an Diphtherie gestorben, nähere Daten fehlen.

Anatomischer Befund: Tracheotomiewunde. Pseudomembranöse Auflagerungen auf den Mandeln und auf der Trachea, hämorrhagische Bronchopneumonie. Leichte Hyperplasie der Milz. Sonst nichts Besonderes.

Untersucht wurden Schnitte der Tonsillen, der Trachea, Lunge, Milz, Leber, der Nieren und des Herzens. Schnitte der einen Tonsille und der Trachea: In dem fest anliegenden, zahlreiche Kerne führenden Exsudat, auf der einen Mandel und in der Trachea finden sich nur im äussersten Saume Stäbchen und Mikrokokken verschiedener Art, in den Recessus der Tonsillen überhaupt keine Bacterien. In Schnitten der anderen Tonsille ist ein ganz eigenartiger Befund zu verzeichnen. Auf den dem hinteren Gaumenbogen zunächst gelegenen Theilen ist das Epithel erhalten, nach vorn zu fehlt es in der Ausdehnung von ca. 1 cm, an seiner Stelle liegt hier eine etwa 1 mm breite Pseudomembran, deren oberflächlichste Partien von verschiedenen Bacterien regellos durchsetzt sind. Unterhalb dieses Exsudates an der Grenze der Schleimhaut liegen nun dichte Schwärme kurzer, gerader, gleichmässig langer Bacillen, deren Längsdurchmesser der Oberfläche parallel gerichtet ist. Sie reichen nach innen bis an die Blutgefässe, während sie sich nach aussen zu im Exsudate verlieren. An der Grenze des Exsudates und des erhaltenen Epithels findet man sie noch zwischen den Epithelzellen. In einer grossen Serie von Schnitten finden sich an derselben Stelle stets die Bacterien wieder. Aber weder in der anderen Tonsille, noch in der Trachea, noch in den zahlreichen Schnitten der genannten inneren Organe sind sie vorhanden, sie so wenig wie andere Bacterien. Es fehlen namentlich die von Klebs beschriebenen Bacillen.

19. Fall. 4 Jahre alter Knabe erkrankte an typischer Rachendiphtherie, welche nach abwärts weiter ging und die Tracheotomie nothwendig machte. Der Tod erfolgte am 9. Krankheitstage.

Anatomischer Befund: Pharynx, Tonsillen, Epiglottis, Larynx, Trachea bis jenseits der Theilung pseudomembranös belegt. Herz, Lungen, Milz, Nieren ohne besondere Veränderungen, Leber leicht parenchymatös.

Es wurden untersucht Schnitte der Uvula, Tonsillen und Nieren. Auf Schnitten der Uvula und Tonsillen markirt sich schon makroskopisch deutlich die breite, fest aufliegende Pseudomembran. In den obersten Schichten derselben finden sich Haufen verschiedener Bacterien, Mikrokokken und Stäbchen, an einzelnen Stellen ist das nur spärliche Kerne enthaltende Exsudat von langen, welligen Fäden durchsetzt, welche bis an die Gewebsgrenze herangehen. An anderen Stellen fällt das Exsudat durch seine tiefblaue Farbe auf. Es besteht hier fast nur aus dicht gedrängten Zellen, deren Kerne sich intensiv gefärbt haben und aus Ketten bildenden Mikrokokken, welche, umgeben von einem schmalen ungefärbten Saume, in Form von kleinen Haufen in das Gewebe hineingehen. An diesen Stellen ist die Kernwucherung des Gewebes besonders stark. In den Lymphgefässen des Tonsillengewebes sieht man an den verschiedensten Stellen dichte Anhäufungen derselben kettenbildenden Mikrokokken. Das Tonsillengewebe ist ausserdem durchsetzt von zahllosen Plasmazellen.

In Schnitten der Nieren finden sich weder Mikrokokken noch andere Bacterien.

20. Fall. 5jähriger Knabe, an Diphtherie verstorben.

Zur Untersuchung stand nur das grauweisslich belegte Palatum molle zur Verfügung.

Es wechseln mit Epithel versehene und davon entblöste Partien. Man kann deutlich alle Uebergänge verfolgen, von dem gesunden Epithel zu dem aufgelockerten, von Rundzellen durchsetzten und zerklüfteten bis zu seiner gänzlichen Zerstörung. Da, wo Rundzellen das Epithel durchsetzen, bilden sie eine dünne Schicht auf der Oberfläche; in dieser Schicht bemerkt man fast ausschliesslich Mikrokokken. An den epithellosen Stellen ist ein wenig reichliches zelliges Exsudat vorhanden, in demselben liegen dichte Haufen von kettenbildenden Mikrokokken, welche bis in das Gewebe hineingehen. Sie sind umgeben von einem schmalen ungefärbten Saume, und weiterhin von dichten Zellenanhäufungen. In den Blutgefässen sieht man Mikrokokken einzeln sowie in kleinen Kettchen angeordnet.

21. Fall. Kind an typischer Diphtherie gestorben.

Anatomischer Befund: Pseudomembran auf den Tonsillen und im Larynx.

In Querschnitten der Tonsillen sieht man Stellen mit erhaltenem Epithel abwechseln mit Stellen, an welchen dasselbe durch fest anhaftende Membranen ersetzt ist.

Auf der Oberfläche der mässig reichliche Kerne enthaltenden Exsudatmassen findet sich fast nur in kleinen Gruppen angeordnet eine Hefeform. In den tieferen Schichten fehlen Bacterien gänzlich.

Das Gewebe selbst ist von Zellen dicht durchsetzt; die Gefässe dicht unter der Oberfläche sind dilatirt und strotzend gefüllt.

22. Fall. Kind an Diphtherie erkrankt, gestorben in Folge einer hinzugetretenen Pneumonie.

In Schnitten der Trachea findet man nirgend mehr Epithel. In die zellig infiltrirte blossliegende Schleimhaut sieht man überall dichte Massen von Mikrokokken eindringen.

In den pneumonischen Lungenpartien sind die Gefässe strotzend gefüllt, die Alveolen angefüllt mit desquamirten Epithelien und farblosen Rundzellen. Letztere enthalten vielfach Mikrokokken; an einzelnen Stellen, besonders an der Grenze pneumonischer Bezirke, sieht man zahlreiche Kokken zwischen dem zelligen Inhalte der Alveolen.

23. Fall. Diphtherie mit schweren Allgemeinerscheinungen.

In Schnitten der Rachengebilde und der Trachea ist das Epithel zum Theile erhalten, zum Theile fehlt es. Nirgends eine Pseudomembran. An den epithellosen Stellen dringen überall kettenbildende Mikrokokken in das starke reactive Zellenwucherung zeigende Gewebe

ein. Die Haufen sind stets von einem schmalen ungefärbten Saum umgeben. Dieselben Mikrokokken findet man in den Lymphgefässen der Rachen- und Tracheaschleimhaut. Nirgends sieht man eine andere Bacterienart. In den Schnitten aller inneren Organe finden sich überaus zahlreiche Herde derselben kettenbildenden Mikrokokken, alle im Innern kleinster Blutgefässe.

24. Fall. 15jähriges Mädchen, gestorben an Diphtherie.

Uvulaschnitte: Gewebe dicht von Zellen durchsetzt, besonders stark sind die Zellenanhäufungen in der Umgebung der mit rothen Blutkörperchen gefüllten Gefässe. Epithel fehlt. An einzelnen Stellen findet sich statt dessen eine dünne kernlose Exsudatschicht, welche von Bacterien der verschiedensten Art bis an die Gewebsgrenze durchsetzt ist.

Tonsillenschnitte: Eigentliche Tonsille ist necrotisch zerstört, fällt beim Schneiden heraus. Der Defect ist umsäumt von Haufen von Mikrokokken, welche von dem zellig infiltrirten Gewebe durch eine schmale nicht gefärbte Zone getrennt sind. (Scharlach?)

Innere Organe frei von Bacterien.

25. Fall. 6jähriges Kind, zugleich mit 4 Geschwistern plötzlich mit abendlichem Frostanfall erkrankt. Am 2. Tage rasch sich ausdehnender Belag auf den Tonsillen, welcher an einzelnen Stellen brandig zerfällt und schlecht aussehende blutende Geschwüre hinterlässt. Am 3. Tage grosse Unruhe, Delirien, starker Foetor ex ore, Tod am 4. Tage Morgens.

Anatomischer Befund: Tonsillen stark geschwollen mit zum Theile zerfallenem Belage bedeckt. Trachea frei. In den Lungen einzelne haemorrhagische bronchopneumonische Herde.

Tonsillenschnitte: Fast nirgends mehr Epithel vorhanden, an einzelnen Stellen liegen im epithelentblösten Gewebsrande Haufen von kettenbildenden Mikrokokken mit ungefärbtem Saum. In diese farblose Zone sieht man hier und da feine Bacillen aus den Mikrokokkenhaufen hineinschiessen. An mehreren Stellen ist eine Pseudomembran vorhanden, in welcher Haufen von kurzen ovalen Bacillen regellos vertheilt sind.

An der Grenze des von extravasirten Blutkörperchen und Zellen durchsetzten Gewebes finden sich bisweilen Haufen von Mikrokokken unter der Pseudomembran.

Lungen, Herz, Milz und Nieren sind frei von Bacterien, im Lebersaum vereinzelte Stäbchen und Mikrokokken, zweifellos postmortal eingedrungen.

26. Fall. Kind an Diphtherie des Rachens und der Trachea verstorben. Nähere Daten fehlen.

In den Schnitten durch den Gaumen, die Tonsillen und die Trachea sieht man nur hier und da noch das Epithel erhalten, meist findet sich an Stelle desselben ein massiges, mehrgeschichtetes Exsudat, dessen oberste Schichten von ganz enormen Mengen der verschiedensten Bacterien durchsetzt sind. In den tiefen Lagen sieht man zahlreiche kleine Stäbchen, ähnlich denen der Kaninchen-Septicämie, letztere auch in den stark erweiterten und gefüllten Blutgefässen sowie im interstitiellen Gewebe. In diesem finden sich ab und zu auch andere Stäbchen und Kokken, so dass man den Eindruck einer postmortalen Einwanderung dieser Gebilde gewinnt.

Innere Organe standen nicht zur Verfügung.

27. Fall. 8 Monate altes Kind, an der Brust gesäugt, erkrankte mit Nasenfluss und Belag im Halse, nach 7 Tagen starke Dyspnoe, hinten rechts leichte Dämpfung und Rasselgeräusche, Tracheotomia superior, Entleerung spärlicher Membranen. Vorübergehende Besserung. Tod am 3. Tage nach der Operation.

Anatomischer Befund: Kein Belag auf den Tonsillen, spärliche Auflagerungen auf der Trachea und den Bronchien. Bronchopneumonische Herde, besonders in den unteren Lungenpartien.

Epiglottisschnitte: Epithel erhalten. In den Lymphgefässen dichte Massen kettenbildender Mikrokokken.

Tracheaschnitte: Epithel durchweg zerstört. Auf der Schleimhaut dünne Schicht

zelligen Exsudates, in welchem dichte Schwärme von Mikrokokken sich finden, welche in die Schleimhaut selbst eindringen. Andere Bacterien sind nicht vorhanden.

Lungenschnitte: Alveolen stellenweise mit Zellen und Fibrin erfüllt. Blutgefässe stark erweitert und gefüllt, überall Blutaustretungen. Hier und da sieht man in den perivasculären Lymphräumen Haufen von Mikrokokken, welche auch in Schwärmen den Inhalt einzelner Alveolen durchsetzen.

Herz-, Leber-, Milz- und Nierenschnitte erweisen sich vollkommen frei von Bacterien.

Aus dem vorstehend geschilderten Materiale ergiebt sich zunächst, dass die Befunde in den verschiedenen, ohne Auswahl untersuchten Fällen einen einheitlichen Charakter nicht haben. Man kann die Fälle in verschiedene Gruppen zusammenfassen.

In der ersten, in welcher die kettenbildenden Mikrokokken eine hervorragende Rolle spielen, ist der anatomische Befund ein wesentlich anderer wie in der zweiten. Es fehlt das Epithel an der Oberfläche der erkrankten Schleimhäute; Substanzverluste mit graugelbem Grunde oder abgestorbene Gewebstheile bilden das Charakteristicum dieser Gruppe. Pseudomembranen fehlen. Auf der entblösten Schleimhautoberfläche oder in einem spärlichen zelligen Exsudate liegen lange Ketten ziemlich grosser Mikrokokken, welche sich aber nicht auf die Oberfläche beschränken, sondern in der Form von keil- oder zungenartigen Haufen in das Gewebe eindringen, hinter sich Necrose zurücklassend. Die Haufen sind umgeben von einem schmalen, ungefärbten Saume und weiterhin von einer reactiven Kernwucherung. Sie dringen in die Lymphgefässe ein und verbreiten sich von dieser Eingangspforte aus bisweilen durch den ganzen Körper. Man findet sie dann wieder in den kleinsten Blutgefässen der inneren Organe, dieselben stellenweise geradezu verstopfend.

Morphologisch mit diesen bei der Diphtherie vorkommenden identische kettenbildende Mikrokokken finden sich bei den verschiedensten anderen Krankheiten, welche mit Läsionen von Schleimhäuten einhergehen, so bei der Variola, dem Typhus, dem Puerperalfieber u. s. w. Die Photogramme, welche Koch im I. Bande der Mittheilungen von diesen Mikrokokken geliefert hat, geben daher ein getreues Bild von dem Verhalten der Mikrokokken in den inneren Organen auch bei der Diphtherie. Ueber die accidentelle Bedeutung dieser Mikroorganismen bei den erwähnten anderen Infectionskrankheiten ist Niemand im Zweifel: es liegt daher nahe, auch die morphologisch identischen Formen bei der Diphtherie als Complication dieser Infectionskrankheit aufzufassen.

Die Häufigkeit ihres Vorkommens gerade auf und in den diphtherisch erkrankten Schleimhäuten dürfte als Grund gegen diese Annahme wohl kaum anzuführen sein. Die durch das diphtherische Gift in den ersten Wegen stets gesetzten Läsionen des Epithels bieten eben häufiger wie jede andere Krankheit jenen Mikrokokken eine willkommene Eingangspforte.

Nicht unwesentlich für die Annahme, dass diese Mikrokokken nur eine secundäre Rolle spielen, scheint mir der Umstand zu sein, dass die Fälle, in welchen sie allein oder vorwiegend gefunden werden, nicht gerade die für die Diphtherie typischen sind, d. h. nicht solche, in welchen pseudomembranöse Beläge den Rachen austapezieren und in welchen der Process auf die Luftwege fortgeschritten ist. Auffallend ist es z. B., dass sie gerade in den Scharlach-Diphtherie-Fällen gefunden werden, bei welchen der Process auf den Rachen beschränkt blieb. Man könnte annehmen, dass in diesen Fällen die durch das diphtherische Gift gesetzten localen Veränderungen schon wieder verschwunden gewesen wären, ehe sie zur Untersuchung gelangten, oder man müsste sich zu der Anschauung hinneigen, dass die kettenbildenden Mikrokokken einen der Diphtherie ähnlichen Process zu erzeugen im Stande seien. Für die secundäre Natur der kettenbildenden Mikrokokken sprechen endlich solche Fälle, in welchen dieselben in den typischen pseudomembranösen Schleimhautproducten zwar vorkommen, aber wegen ihrer geringen räumlichen Verbreitung zur Erklärung der gefundenen Veränderungen unmöglich herangezogen werden können, zumal eine andere in den Membranen vorkommende Bacterienart den Anforderungen nach dieser Richtung hin vollkommen genügt. Diese zweite Bacterienart sind die Klebs'schen Stäbchen. Dieselben finden sich im Gegensatze zu den Mikrokokken gerade aus-

schliesslich in jenen typischen Fällen, welche sich durch das Vorhandensein dicker Pseudomembranen auf den von enorm erweiterten und prall gefüllten Gefässen durchzogenen Schleimhäuten des Rachens, des Larynx und der Trachea charakterisiren. Unterhalb der, die Oberfläche der Pseudomembranen in regellosem Wirrwarr bedeckenden, aus verschiedenen Arten bestehenden Bacterienmassen findet man die in kleinen Häufchen angeordneten, mit Methylenblau sich ausserordentlich intensiv färbenden Stäbchen. Diese Schicht der Membran führt meist zahlreiche Zellen. Da, wo die Stäbchen nach Innen zu aufhören, hört auch der Zellenreichthum der Membran auf; es folgt eine breite, fibrinöse, nur wenige Zellen enthaltende Schicht, welche die grösste Dicke der Pseudomembran ausmacht, direct auf den erweiterten Blutgefässen der Schleimhaut aufliegt und keine Bacterien mehr enthält. Die zellenreiche äussere Zone der Membran ist der älteste Theil derselben: sie ist das erste Reactionsproduct der durch das Virus gereizten Schleimhaut. Man findet in ihr nicht selten noch Epithelzellen. Der Strom des aus den gefüllten Gefässen hervorquellenden fibrinösen Transsudates hebt diese Schicht empor. An manchen Präparaten, besonders da, wo zu beiden Seiten einer schmalen Pseudomembran das Epithel erhalten ist, kann man aus der Anordnung der spärlichen Kerne und aus der Richtung der Fibrinstreifen deutlich erkennen, dass das Exsudat aus bestimmten, am Grunde der Membran gelegenen, erweiterten und gefüllten Gefässen hervorgequollen ist, die zellenreiche Schicht emporgehoben und darauf das benachbarte Epithel nach beiden Seiten hin pilzförmig überlagert hat. Die Oberfläche der Membran ist somit breiter, wie ihre Basis. Die Stäbchen finden sich an solchen Stellen nicht längs der ganzen Oberfläche, sie fehlen in den das Epithel überlagernden seitlichen Abschnitten, dagegen sind sie vorhanden in dem mittleren Theile, welcher ungefähr der Ausdehnung des zerstörten Epithels entspricht und ursprünglich auf der Schleimhaut aufgelegen hat. Wenn überhaupt irgend welche der in den Membranen vorkommenden Bacterien in ätiologischem Zusammenhange mit denselben stehen, so können es nur die an der Grenze der zellenarmen Exsudatschicht liegenden Stäbchen sein. Einzelne der untersuchten Fälle scheinen einer derartigen Annahme eine besondere Stütze zu bieten. In Fall 10 z. B. haben wir es mit einer exquisiten Diphtherie zu thun und zwar mit einem sog. Croup descendant. Das Kind ist sehr bald nach dem Beginne seiner Erkrankung, schon am 3. Tage erlegen. Und hier finden wir in der Trachea, welche ja unzweifelhaft am spätesten ergriffen ist, die ganze meist sehr breite Pseudomembran fast nur aus Haufen dieser eigenthümlichen Stäbchen bestehend. Auch Fall 12 ist von hohem Interesse. Das Kind erkrankt mit den Symptomen einer Lungenentzündung, wird schnell dyspnoisch und geht am 3. Tage seiner Erkrankung zu Grunde. Hier finden wir nicht nur in der Pseudomembran auf der Trachea, sondern sogar in den Lungenalveolen Haufen der Stäbchen — daneben freilich auch reichliche Mengen von Mikrokokken. In zwei Fällen treffen wir dieselben Stäbchen in geringer Zahl in dem Involucrum der Leber. In diesen Fällen glaube ich nicht, dass die Stäbchen durch den Blutstrom dorthin gebracht sind; ich halte vielmehr ein postmortales Eindringen der Stäbchen für wahrscheinlich. Die Organe lagen mehrere Stunden in dem von den Schnittflächen ausgesickerten Safte, bevor sie zur Untersuchung gelangten. In den übrigen inneren Organen, im Herzen, in der Milz, in den Nieren habe ich die Stäbchen stets vergebens gesucht. In den typischen, die Diphtherie begleitenden hämorrhagischen Bronchopneumonien fehlten sie gleichfalls. Hin und wieder fand ich in derartigen Herden in den Alveolen kleine zierliche Kettchen, aus 3 bis 6 kleinen Mikrokokken bestehend. Ich halte diesen Befund für einen accidentellen: Dieselben kurzen Kettchen fanden sich häufig an der Oberfläche der Pseudomembranen.

Wenn ich nun auch in einer Anzahl von typischen Diphtheriefällen die Stäbchen in den Membranen gefunden habe, so muss ich doch betonen, dass ich in mehreren gleichfalls typischen Fällen sie vermisst habe. Hefen, lange wellige Bacillen, Mikrokokken, in Haufen angeordnet, kurze Stäbchen, ähnlich denen der Kaninchen-Septicämie, fanden sich theils an der Oberfläche der Membranen, theils auch tiefer eingedrungen, jedoch weder die kettenbildenden Mikrokokken noch die Klebs'schen Stäbchen liessen sich nachweisen. Wenn die Klebs'schen Stäbchen das Virus der Diphtherie darstellten, so müsste man auch in diesen Fällen wiederum

annehmen, dass sie vor dem Eintritte des Todes bereits wieder eliminirt waren, was ja immerhin möglich sein könnte; das Fehlen der kettenbildenden Mikrokokken liesse sich, ihre specifische Bedeutung vorausgesetzt, schon weniger leicht erklären, in Rücksicht darauf, dass sie sonst immer in die Schleimhaut selbst eingedrungen gefunden werden.

Die anatomischen Untersuchungen gestatten somit keine bindenden Schlüsse auf die specifische Bedeutung einer der beiden in den diphtherischen Producten mit den heutigen Färbungsmethoden häufiger nachweisbaren Bacterienarten. Es bleibt uns somit nur der eine Weg: Reinculturen der beiden in Frage kommenden Bacterienarten zu gewinnen, mit denselben Uebertragungsversuche auf verschiedene Thierspecies anzustellen und zu constatiren, ob sich mit einer von beiden eine der menschlichen Diphtherie analoge Infectionskrankheit erzeugen lässt.

A. Reinculturen der kettenbildenden Mikrokokken.

Die kettenbildenden Mikrokokken finden sich, wie wir gesehen haben, sowohl in den localen Krankheitsherden als auch in den inneren Organen. Es wurden für die Culturversuche nur solche Fälle gewählt, in welchen sich die kettenbildenden Mikrokokken bei der Untersuchung am Deckgläschen ausgestrichener Partikelchen aus den Tonsillen resp. den inneren Organen allein oder in überwiegender Menge nachweisen liessen. Als Nährsubstrat bediente ich mich ausschliesslich der Fleischwasser-Pepton-Gelatine, in welcher ja eine grosse Zahl pathogener Organismen wachsen. Bei der Aussaat des Materiales aus den Tonsillen wurden minimale Mengen in die noch flüssige auf dem Objectträger ausgebreitete Gelatine eingetragen. Die Keime vertheilen sich in der flüssigen Gelatine, trennen sich von einander und kommen später, wenn die Gelatine erstarrt ist, isolirt zur Entwickelung. Durch Untersuchung der einzelnen Colonien am Deckgläschen überzeugte ich mich von der Art der sie zusammensetzenden Mikroorganismen und züchtete dann von einer isolirten Colonie diejenigen, auf welche es ankam, weiter. Wesentlich einfacher und zuverlässiger ist die Gewinnung der Reinculturen, wenn man innere Organe zum Ausgangspunkte derselben wählt; man hat dann nur nöthig, sich vor den aussen anhaftenden Verunreinigungen zu schützen. Zu diesem Zwecke wurde das Organ zunächst in eine 5 procent. Carbolsäurelösung geworfen und in derselben unter stetem Bewegen mit einem Glasstabe ca. 10 Minuten belassen. Es genügte die Zeit von 10 Minuten, um alle an der Oberfläche haftenden Bacillen, Mikrokokken, Hefen etc abzutödten. Um etwa äusserlich anhaftende Bacillensporen zu vernichten, wurde dann das Organ in einer 1 procent. Sublimatlösung ca. 5 Minuten lang belassen. Dann wurde es herausgenommen und auf reines Fliesspapier gelegt. Ich wartete, bis die Oberfläche trocken geworden war und schnitt nun mit einem geglühten Messer das Involucrum ein: dann brach ich das Organ, wenn es die dazu nöthige Consistenz hatte, durch, oder aber ich fasste die Schnittränder mit geglühten Pincetten und riss sie auseinander, so dass eine von keinem Instrumente berührte frische Rissfläche zu Tage lag. In der beschriebenen Weise gelang es, selbst aus äusserlich stark verunreinigten Organstücken, stets absolut reines, von fremden Keimen freies Material zur Aussaat zu gewinnen. Unter Benutzung beider Methoden habe ich aus fünf verschiedenen Fällen kettenbildende Mikrokokken rein gezüchtet; in Fall 1, 6 und 19 aus dem Tonsillengewebe, in Fall 2 aus Herz, Leber, Niere, Milz und in Fall 13 aus Herz, Leber und Milz. Fall 1 und 2 sind Fälle von Scharlachdiphtherie, Fall 6, 13 und 19 Fälle typischer Diphtherie.

Das Wachsthum der kettenbildenden Mikrokokken in der Gelatine ist ein ziemlich langsames: etwa am dritten Tage nach der Aussaat erst bemerkt man bei centraler Beleuchtung kleine wasserhelle Tropfen in den Impfstrichen, welche einen leicht grauen Farbenton haben; derselbe tritt bei älteren Colonien noch deutlicher hervor. Liegt eine Colonie an der Oberfläche der Gelatine, so sieht man bei schwacher Vergrösserung eine rundliche graue, fein punctirte Ausbreitung, welche am Rande sich in kleine gekräuselte Linien auflöst. Drückt man eine solche Colonie mit dem Deckgläschen ab, so sieht man nach der Färbung mit Methylenblau, dass diese gekräuselten Linien aus zierlichen Ketten ziemlich grosser Doppelkokken

bestehen, deren jeder einzelne in der Längsrichtung der Kette leicht zusammengedrückt erscheint. Bei auffallendem Lichte zeigen sich die Culturen aus kleinen weissen Pünktchen zusammengesetzt; sie sehen den Erysipelasculturen so ähnlich, dass man sie nicht von jenen unterscheiden kann. Ausgezeichnet wachsen die Mikrokokken in Fleischinfusen, welchen 1 pCt. Pepton, $^1/_2$ pCt. Kochsalz und 1 pCt. Traubenzucker zugesetzt ist. Hält man die Cultur im Brütapparat bei 37° C, so bemerkt man schon nach 24 Stunden kleine, feingekräuselte Flöckchen in der sonst klaren Flüssigkeit. Bei stärkeren Vergrösserungen sieht man, dass dieselben aus langen, vielfach durcheinander geschlungenen, bis zu 100 Glieder enthaltenden Kettchen bestehen. Setzt man zu der angegebenen Fleischwasser-Pepton-Zuckerlösung 1 pCt. Agar-Agar hinzu, so hat man einen auch bei Brüttemperatur festbleibenden Nährboden. Noch günstiger gestaltet sich das Wachsthum, wenn man Blutserum als starrmachendes Constituens verwendet. Auf dem erstarrten Blutserum wachsen die Kokken weniger üppig. Sie erzeugen einen dünnen, matt-glänzenden Ueberzug, nicht unähnlich jenem zarten Cholestearinhäutchen, welches sich nicht selten auf dem Blutserum bildet. Fügt man jedoch dem Blutserum ein Viertel seines Volumens von der neutralen Fleischinfus-Pepton-Kochsalz-Zuckerlösung hinzu, ein Zusatz, welcher seine Fähigkeit zu erstarren nicht beeinträchtigt, so entwickelt sich auf der erstarrten und mit minimalen Mengen von Kokken besäten Serumfläche bei 37° C. in 1 bis 2 Tagen ein deutlicher grau weisslicher Belag von Kokken. Diese Culturmethode ist daher zur Producirung grösserer Mengen von Impfmaterial ganz besonders geeignet. Auch auf der gekochten Kartoffel wachsen die Kokken, aber so langsam, dass man erst nach etwa 8 Tagen das Wachsthum makroskopisch erkennen kann.

Untersucht man die Culturen am Deckgläschen, so bemerkt man häufig, dass einzelne Glieder der Ketten durch ihre Grösse auffallen; bei genauer Beobachtung erkennt man, dass an jedem dieser grösseren Kokken eine feine Theilung vorhanden ist. Die grösseren Gebilde entstehen daher, wahrscheinlich dadurch, dass eine Theilung nicht nur in der Längsrichtung, sondern auch in der Querrichtung stattgefunden hat. Bisweilen kann man beobachten, dass ganze Ketten sich aus solchen grösseren Kokken zusammensetzen, ein Verhalten, welches mir besonders bei den aus Fall 6 auf Blutserum gezüchteten Culturen auffiel. Die Wachsthumsweise der Mikrokokken bleibt im Uebrigen in den Culturen unverändert dieselbe. Die Cultur aus Fall 6 wächst heute noch genau in derselben Weise, in welcher sie vor 2 Jahren bei der ersten Aussaat im November 1881 gewachsen war.

Eine grössere Zahl von Uebertragungsversuchen auf Thiere habe ich mit den Reinculturen der kettenbildenden Kokken aus Fall 6, 19 und 1, 2 angestellt.

1. Uebertragung der Culturen aus Fall 6 auf:

a) Mäuse.

2 Mäuse erhielten je 2 Theilstriche von der 4. Generation der Mikrokokken in Fleischwasser-Pepton-Zuckerlösung subcutan injicirt. Die eine Maus starb nach 3 Tagen: Oedem über den ganzen Körper verbreitet, Milz vergrössert. In der Oedemflüssigkeit zahlreiche Mikrokokken meist einzeln. Auf Schnitten der Milz, Lunge, Leber und Nieren zierliche Kettchen derselben in den Capillaren. Die zweite Maus starb nach 6 Tagen an einer Pneumonie beider Lungen: In diesem Falle waren in keinem Organe Mikrokokken nachweisbar.

2 Mäuse erhielten je 2 Theilstriche der 7. Generation (7 Monate nach der ersten Aussaat) unter die Rückenhaut. Eine Maus starb am 3. Tage, die andere blieb am Leben. Bei der Section der ersteren wurden kleine gelblich bräunliche Herde in den Lungen und ein ziemlich erheblicher Milztumor constatirt. In Schnitten sämmtlicher Organe fanden sich Ketten der Mikrokokken theils in dichten Haufen die Capillaren verstopfend, theils vereinzelt in grösseren Blutgefässen. Besonders reichlich waren die Anhäufungen der Mikrokokken in den Herden der Lungen und in den serösen Ueberzügen der Lunge, Leber und Milz.

Von einer 21 Monate fortgezüchteten Cultur erhielten:

eine weisse Maus und eine langschwänzige Feldmaus 2 Theilstriche subcutan,

eine weisse Maus und eine langschwänzige Feldmaus 2 Theilstriche in die Bauchhöhle, eine Feldmaus 1 Theilstrich in die Lunge, ausserdem wurde eine weisse Maus am Ohr geimpft. Am 4. Tage starb die weisse Maus, welche eine Injection in die Bauchhöhle erhalten hatte. Die Gedärme waren mit einem weisslichen, flockigen Exsudat bedeckt, der rechte Hoden von eitrig-fibrinösen Massen eingehüllt, Milz vergrössert. Der Oberlappen der linken sowie die ganze rechte Lunge enthielt mehrere braunrothe pneumonische Herde. Auf Schnitten zeigte sich der Hoden von Mikrokokkenketten dicht umhüllt. Im Mesenterium desselben lagen zahlreiche Haufen, welche genau dasselbe Aussehen hatten, wie die Haufen im Tonsillengewebe. Zahlreiche Kokken fanden sich in den perivasculären Lymphräumen der Leber. Nieren frei. Der subpleurale Lymphraum der Lungen von dichten Massen der Mikrokokken erfüllt.

Am 8. Tage starb die Feldmaus, welche eine subcutane Injection erhalten hatte. Die Section wurde erst 24 Stunden post mortem gemacht. Milz, Leber und Lunge von Exsudat bedeckt, in welchem massenhafte Mikrokokken vorhanden waren. Im Ueberzuge der Milz Fäulnissbacillen. In den Blutgefässen keine Ketten. Die entsprechende weisse Maus wurde, da sie krank schien, an demselben Tage getödtet. Alle Organe wurden auf Schnitten untersucht, Mikrokokken nirgends gefunden.

Am 34. Tage starb die Feldmaus, welcher die Injection in die Lunge gemacht war. An der Injectionsstelle unter der Haut eine gelbliche Masse, Achseldrüsen dieser Seite stark geschwollen, Lunge fleckenweise pneumonisch, Milz enorm gross. Nieren auffallend blass. In Schnitten sämmtlicher Organe fanden sich Ketten von Mikrokokken, besonders auf dem Endocard sah man stellenweise lange zierliche Kettchen.

Die am Ohr geimpfte weisse Maus zeigte vorübergehend Röthung des Impfschnittes. Die Feldmaus, welche eine Injection in die Bauchhöhle erhalten hatte, schien nur wenig davon afficirt zu sein. Beide Thiere blieben am Leben.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich, dass die Mäuse nur eine geringe Empfänglichkeit für die kettenbildenden Mikrokokken besitzen. Da einzelne Individuen selbst grössere Dosen gut vertragen, so sind sie als Reagens für die Erforschung dieser Kokken nicht zu verwerthen — immerhin ist der Befund der langen, vielfach gewundenen Kokkenketten im Blute bemerkenswerth.

b) Meerschweinchen.

Einem weissen Meerschweinchen wurden von der 5. Generation Injectionen in den Rachen und in die linke Conjunctiva gemacht — kaum merkliche Reaction. Von der 7. Generation wurde ein Meerschweinchen am Ohr und auf der Cornea geimpft, ein zweites erhielt eine Injection am Bauch — keine Reaction. Bei dem absolut negativen Ausfall dieser Versuche wurde von weiteren Meerschweinchen-Impfungen Abstand genommen.

c) Kaninchen.

Ein weisses Kaninchen erhielt von der 5 Generation der Kokken je einen Theilstrich in die Haut der Ohren und in die linke vordere Augenkammer. Schon am folgenden Tage zeigte sich die Cornea stark getrübt, die Umgebung der Einstichstellen an den Ohren geröthet. Am 4. Tage waren beide Ohren hochroth und heiss, jedoch nur wenig geschwollen, Exsudat in der linken vorderen Kammer. Am 6. Tage begannen die Ohren abzublassen, das Exsudat in der vorderen Kammer, sowie der Reizzustand sich zu verringern. Am 10. Tage Ohren normal, leichte Abschuppung, Cornea noch getrübt, Process im Wesentlichen abgelaufen.

Von der 6. Generation wurden 3 Kaninchen am rechten Ohr geimpft. Bei einem Thiere war bereits am zweiten Tage das Ohr hochroth und heiss, bei den beiden anderen trat die Röthung erst am dritten Tage ein. Die Lymphdrüsen in der Ohrbasis waren geschwollen. Nach etwa 8 Tagen waren die Ohren wieder normal. Allgemeine Infection trat nicht ein.

Von der 7. Generation erhielt ein Kaninchen (Kaninchen I) eine Spritze in eine Ohrvene, ein zweites (Kaninchen II) eine Spritze, ein drittes (Kaninchen III) zwei Spritzen in die blossgelegte Trachea injicirt, ein viertes (Kaninchen IV) einen Tropfen in die rechte vordere Augenkammer.

Bei Kaninchen I entwickelte sich von der Injectionsstelle aus eine lebhafte Röthung des Ohres, welche nach 8 Tagen verschwand. Im Uebrigen blieb das Thier munter. Von den beiden in die Trachea injicirten Thieren wurde Kaninchen III am dritten Tage getödtet. In der linken Lunge war eine Partie des Oberlappens braunroth hepatisirt, im Uebrigen nichts Abnormes. Auf Schnitten waren kettenbildende Mikrokokken nirgends nachzuweisen, Kaninchen II blieb bei ungestörtem Wohlbefinden. Bei Kaninchen IV trat in den nächsten Tagen nach der Impfung Trübung der Cornea und Exsudatbildung im Pupillargebiet ein, jedoch in etwa 14 Tagen kehrte das Auge wieder nahezu zur Norm zurück.

Von der 21. Generation erhielt ein Kaninchen 2 Spritzen, ein zweites 3 Spritzen einer Cultur der Mikrokokken in neutraler Fleischwasser-Pepton-Zuckerlösung, welche 14 Tage hindurch im Brütofen gestanden hatte, in eine Ohrvene injicirt. Ergebniss negativ.

Von der durch 21 Monate fortgesetzten Cultur erhielten endlich

2 Kaninchen je eine Spritze,

1 Kaninchen 2 Spritzen

in die Trachea. eines der Thiere ausserdem eine halbe Spritze in die Muskulatur des rechten Schenkels, ein anderes einige Tropfen unter die Haut eines Ohres injicirt. Das Thier, welches zugleich die Injection in den Schenkel erhalten hatte, wurde am 6. Tage getödtet. Vor der Trachea lag ein mit rahmigem Eiter gefüllter Abscess. Trachea und Rachen frei. Im Oberlappen der linken Lunge eine haselnussgrosse pneumonische Stelle, im rechten Oberlappen einige gelbliche hepatisirte Stellen. Nieren gross, Rinde blass, Uebergangszone zur Marksubstanz stark geröthet. Leber sehr blutreich. Milz normal. An der Einstichstelle im Schenkel eine erbsengrosse gelbliche Masse mit hämorrhagischem Hofe. In Schnitten der Organe keine Bacterien. Die beiden anderen Kaninchen blieben munter, am Ohr des einen entwickelte sich eine lebhafte Röthung, welche nach 8 Tagen zurückging.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich, dass die Kaninchen nur auf die Impfung der Mikrokokken in die Haut wirklich reagirten. Der Erysipelaskokken-Impfung gegenüber zeigen die Kaninchen genau dasselbe Verhalten.

d) Vögel.

Von der 21 Monate hindurch fortgesetzten Cultur wurden 3 Erlenmeyer sche Kölbchen, welche je 20 ccm Fleischwasser-Pepton-Zuckerlösung enthielten, besät. Nach 3 Tagen wurden die üppig entwickelten Culturen mit Brot gemengt und drei jungen Hühnern, welchen vorher die Schnabelhöhle scarificirt worden war, zum Fressen vorgesetzt. Die Hühner erkrankten nach dieser Mahlzeit nicht. Die Scarificationsstellen heilten schnell.

Von einer gleichen, üppig entwickelten Cultur wurden

2 jungen Hühnern,

3 Tauben,

2 Kanarienvögeln

zahlreiche kleine Injectionen in die Schleimhaut der Schnabelhöhle, in den Rachen und in die Brustmuskulatur gemacht. Kein Thier zeigte irgend welche Krankheitserscheinungen.

e) Hund.

Von der 5. Generation der Kokken wurde ein Hund an zahlreichen Stellen im Rachen, sowie in die Conjunctiva und Cornea des rechten Auges geimpft. Am folgenden Tage zeigte sich der Rachen leicht geröthet, die Conjunctiva leicht geschwollen, die Impfstelle der Cornea getrübt, das Thier schien traurig. Während im Rachen weitere Erscheinungen nicht auf-

traten, entwickelte sich auf der Cornea ein schüsselförmiges Ulcus, welches nach und nach die Grösse eines Fünfpfennigstückes erreichte. Im Secret desselben fanden sich Mikrokokken. Temperaturerhöhungen zeigte der Hund nicht, seine höchste Temperatur war 39,3 ° C. am dritten Abend nach der Impfung. Nach 8 Tagen begann das Ulcus zu heilen. Der Heilungsverlauf wurde nicht gestört.

f) Affen.

Mit der 4. in Fleischwasser-Pepton-Gelatine bei Zimmertemperatur gezüchteten Generation der Kokken wurde ein langschwänziger Java-Affe auf Conjunctiva und Cornea des rechten Auges geimpft. Die Conjunctiva zeigte in den nächsten Tagen leichte Röthung und kaum merkliche Schwellung. Die Cornea-Impfstelle verheilte schnell.

Mit der 5. Generation, in Fleischwasser-Pepton-Zuckerlösung bei Bruttemperatur gezüchtet, wurde ein anderer Java-Affe durch zahlreiche Einstiche in den Rachen und in die Conjunctiva des linken Auges geimpft. Leichte, in wenigen Tagen verschwindende reactive Röthung — keine Belagbildung.

Aus den vorstehenden Versuchen folgt, dass die Impfungen mit den Culturen der kettenbildenden Mikrokokken aus Fall 6 bei keinem der Thiere ein auch nur an Diphtherie erinnerndes Resultat ergeben haben.

2. Uebertragung der Culturen aus Fall 19.

Mit der 7. Generation dieser kettenbildenden Mikrokokken wurden geimpft:
eine Maus am Rücken,
ein Sperling an der Brust,
zwei Affen in die Conjunctiva.

Die Maus starb am 2. Tage mit mässigem Milztumor und Schwellung der inguinalen Lymphdrüsen. In der Milz fanden sich Mikrokokken, an der Impfstelle lagen sie meist im Innern von Rundzellen, so dass das Präparat ganz das Ansehen hatte, wie ein Präparat von gonorrhoischem Secret. Der Sperling blieb gesund, bei den Affen zeigte sich nur geringe Impfreaction. Die zu drei verschiedenen Malen wiederholte Verfütterung der Culturen an die beiden Affen nach vorausgeschickter Scarification der Rachenschleimhäute war gleichfalls ohne Wirkung.

Weitere Versuche wurden nicht angestellt.

3. Uebertragung der Culturen aus Fall 1.

Von der 3. Generation dieser Kokken wurden geimpft:
2 Mäuse unter die Rückenhaut,
1 weisses Kaninchen, sowie
1 Huhn in die eröffnete Trachea.

Die Thiere blieben durchaus munter.

4. Uebertragung der Culturen aus Fall 2 auf

a) Mäuse.

Mit der 3. Generation wurden geimpft: 3 Mäuse unter die Rückenhaut. Eine Maus starb nach 3, die zweite nach 5 Tagen, die dritte blieb gesund. Bei der Section beider Mäuse zeigten sich die Impfstellen von Entzündungshöfen umgeben, die entsprechenden Lymphdrüsen sowie die Milz geschwollen, in den Lungen kleine braunrothe Partien. Die mikroskopische Untersuchung der Organe ergab die Anwesenheit von Kettchen im Blut.

Von der 5. Generation der in neutraler Fleischwasser-Pepton-Zuckerlösung gewachsenen langen, zierlichen Mikrokokkenketten erhielten

2 weisse Mäuse je einen Theilstrich subcutan,
1 graue Maus einen Theilstrich

in die Bauchhöhle injicirt. Nur eine der subcutan inficirten Mäuse starb und zwar am 4. Tage. Um die Impfstelle herum fand sich ein rother Hof von über Groschengrösse. Die Inguinaldrüsen waren geschwollen, die Milz desgleichen. Die Lungen braunfleckig. In allen Organen zahlreiche Mikrokokkenketten in den Blutgefässen. Die beiden anderen Mäuse waren augenscheinlich krank, sie sassen einige Tage hindurch zusammengekauert mit gesträubten Haaren da und frassen wenig, erholten sich aber bald vollständig.

b) Meerschweinchen.

2 Meerschweinchen wurden mit der 3. Cultur-Generation unter die Bauchhaut geimpft. Sie blieben munter.

1 Meerschweinchen erhielt von der 5. Generation 2 Theilstriche unter die Bauchhaut, ein anderes Meerschweinchen 3 Theilstriche in die Bauchhöhle injicirt — auch diese Thiere erkrankten nicht.

c) Vögel.

2 Kanarienvögel erhielten von der 5. Generation je 2 Tropfen in den Brustmuskel injicirt.

2 Tauben je $^1/_2$ Spritze,
1 Huhn eine Spritze

durch den Kehlkopf von oben in die Trachea injicirt, so dass die Schleimhaut verletzt wurde. Bei einem Huhn wurde die Tracheotomie gemacht und alsdann eine ganze Spritze der Culturflüssigkeit injicirt.

Sämmtliche Thiere blieben gesund.

d) Kaninchen.

2 Kaninchen wurden mit der 3. Generation und zwar jedes an der Innenfläche eines Ohres und in eine Cornea geimpft. Nach 2 Tagen waren die geimpften Ohren roth, heiss und leicht geschwollen, die Cornea an den Impfstellen getrübt, die Lymphdrüsen an der Ohrbasis vergrössert und druckempfindlich. Nach weiteren 4 Tagen blasste das Ohr des einen Kaninchens, nach 6 Tagen das des anderen ab, 12 Tage nach der Impfung deutliche Abschuppung beider Ohren. Die Cornea-Trübungen verschwanden nach etwa 8 Tagen.

Von der 5. Generation erhielten: Ein graues Kaninchen, Kaninchen I., 2 Impfstiche in das rechte Ohr und einen Tropfen in die vordere Kammer des linken Auges, ein graues Kaninchen mit weisser Blässe, Kaninchen II., eine Spritze in die Bauchhöhle, ein rehbraunes Kaninchen, Kaninchen III., eine Spritze in die eröffnete Trachea — nach Injection der Flüssigkeit wurde die Nase und die Tracheotomiewunde zugehalten, so dass das Thier die Flüssigkeit in die Lungen aspiriren musste — endlich ein weisses Kaninchen, Kaninchen IV., eine Spritze in die rechte Ohrvene injicirt.

Bei Kaninchen I. entwickelte sich am Ohr nur eine geringe Röthung, dagegen füllte sich die vordere Kammer mit gelblich grauen Exsudatmassen, welche stetig zunahmen, so dass am 5. Tage ein sehr erheblicher Exophthalmus bestand. Am 6. Tage wurde das Thier getödtet. Das ganze Auge war von der graugelblichen Masse erfüllt, in derselben liessen sich in Schnitten Haufen von Mikrokokken nachweisen. Bemerkenswerth ist es, dass die Kokken die Farbe nur schlecht annahmen, ein Zeichen, dass sie schon abgestorben oder wenigstens im Absterben waren. In dem linken unteren Lungenlappen fanden sich einige derbere braunrothe verdichtete Partien, sonst waren sämmtliche Organe normal. In Schnitten derselben fanden sich keine Mikrokokken.

Kaninchen II. und Kaninchen III. blieben vollkommen munter.

Kaninchen IV. magerte etwas ab, bot im Uebrigen keine auffallenden Krankheitserscheinungen. Etwa 6 Tage nach der Injection wurde bemerkt, dass das Thier lahm ging. Bei der

Untersuchung zeigten sich das rechte Schulter- und linke Fussgelenk geschwollen, heiss und äusserst schmerzhaft auf Druck, in den folgenden Tagen schwollen auch die Fussgelenke beider Hinterbeine an, so dass das Thier sich kaum noch bewegen konnte. Es wurde deshalb mit Chloroform getödtet. Bei der Section ergab sich nun ein höchst interessanter Befund. Das rechte Schulter-, linke vordere Fuss-, linke Knie- und beide hintere Fuss-Gelenke waren prall gefüllt mit graugelben eitrig käsigen Massen. Am Schulter- und einem hinteren Fussgelenk war auch die Umgebung des Gelenkes davon infiltrirt. Nach Färbung am Deckgläschen zeigte es sich, dass in dieser eitrigen Masse zahlreiche Mikrokokken einzeln und auch in Ketten vorhanden waren. Die Lymphdrüsen, entsprechend den erkrankten Gelenken, waren vergrössert, graugelblich, feucht glänzend auf dem Durchschnitt, frei von Herden. Die inneren Organe waren intact. In Schnitten derselben fanden sich keine Mikrokokken.

Dieser ganz eigenartige Befund, welcher sofort an die nach Scharlach und auch nach schweren Diphtherien hin und wieder auftretenden eitrigen Gelenkentzündungen erinnerte, veranlasste mich, die Injection in die Blutbahn bei einer grösseren Zahl von Kaninchen zu wiederholen, um zu sehen, ob sich die Gelenkaffectionen in typischer Weise entwickeln würden.

Von der 6. Generation der kettenbildenden Mikrokokken in Fleischwasser-Pepton-Zuckerlösung erhielten 7 Kaninchen je 2 Spritzen in eine Ohrvene injicirt. Unmittelbar nach der Injection befanden sich sämmtliche Thiere wohl, ebenso in den folgenden Tagen. Am 4. Tage begann ein Thier, Kaninchen I., den linken Vorderlauf zu schonen, am 6. Tage war das linke vordere und hintere Fussgelenk dieses Thieres deutlich geschwollen und schmerzhaft. Bei einem zweiten Kaninchen II. war das linke vordere, bei einem dritten Kaninchen III. das rechte vordere und hintere Fussgelenk in gleicher Weise afficirt. Am 7. Tage zeigten sich endlich bei einem vierten Kaninchen, Kaninchen IV., Anschwellungen beider hinterer Fussgelenke. Die Thiere magerten auffallend ab, frassen schlecht und schienen bei Bewegungen der erkrankten Gelenke starke Schmerzen zu empfinden. Die drei übrigen Thiere blieben dauernd gesund.

Am 8. Tage wurde Kaninchen I. getödtet. Bei der Section zeigten sich die Fussgelenke beider Vorderläufe von leichtem Oedem umgeben und erfüllt von dicken eitrigen Massen, in welchen Mikrokokken einzeln und in Kettchen nachweisbar waren. Aussaat der Massen aus diesen Gelenken ergab Culturen absolut identisch mit denen, welche den Thieren injicirt waren. Die inneren Organe boten keine Veränderungen, die anderen Gelenke waren frei.

Am 12. Tage starb Kaninchen II. Genau derselbe Befund am rechten vorderen und beiden hinteren Fussgelenken, eitrige mikrokokkenhaltige Massen in denselben, innere Organe frei bis auf eine braunrothe, verdichtete Partie in der rechten Lunge. Am 13. Tage wurde Kaninchen III. getödtet. Beide Fussgelenke der Hinterläufe mit Eiter gefüllt, in welchem Mikrokokken. Der Ober- und Mittellappen der linken Lunge pneumonisch von gelblich weisslichen Körnchen durchsetzt. Dieselben bestanden aus grossen zelligen Gebilden, welche zu zweien und dreien aneinandergereihte Mikrokokken enthielten. Die übrigen Organe frei. Nieren sehr blass.

Kaninchen IV., welches starke Anschwellungen der linken vorderen und hinteren Fussgelenke bot, blieb am Leben. 3 Wochen nach der Injection wurde das vordere Fussgelenk geöffnet; es entleerten sich blasse grauröthliche Massen von Granulationsgewebe. Mikrokokken waren in denselben nicht nachweisbar, Culturen blieben steril. Nach der Entleerung dieser Massen zeigte die Gelenkaffection Tendenz zur Heilung. Nach 5 Wochen bestand nur noch eine geringe, nicht mehr druckempfindliche Schwellung, während das nicht eröffnete hintere Fussgelenk noch prall geschwollen und druckempfindlich war. Am Ende der 7. Woche starb das Thier, wie die Section ergab, an einer Inhalationstuberkulose. In dem vorderen Fussgelenk fanden sich nur geringe Mengen von Granulationsgewebe, während das hintere Fussgelenk von eitrigen eingedickten Massen erfüllt war. Mikrokokken liessen sich in diesem Material nicht nachweisen, auch die Untersuchung desselben auf Tuberkelbacillen ergab ein negatives Resultat, während diese in den Lungenschnitten massenhaft sich fanden.

Nach diesem Versuchsergebniss erschien es nothwendig, auch mit der Cultur aus Fall 6 die Injection in die Blutbahn zu wiederholen.

Von einer üppig auf dem zuckerhaltigen Blutserum gewachsenen Cultur wurden
einem Kaninchen, Kaninchen I., $2\frac{1}{2}$ Spritzen,
zwei Kaninchen, Kaninchen II. und Kaninchen III., je 2 Spritzen,
einem Kaninchen, Kaninchen IV., 1 Spritze
in eine Ohrvene injicirt.

Die Kaninchen gehörten einer anderen Race an wie die des ersten Injectionsversuches: sie waren gracil gebaut, schwarz resp. grau von Farbe, hatten aber die auffallend langen und breiten Hängeohren der sog. Lapins.

Nach der Injection waren die Thiere munter, in den nächsten Tagen stellten sich bei zweien von ihnen Durchfälle ein, in Folge welcher sie abmagerten. Ein Thier, Kaninchen II., starb am 5. Tage. Die Section ergab: Thier auffallend mager, über den Gedärmen dünne Fibrinfäden ausgespannt, Nieren sehr blass, zwei verdichtete braunrothe Stellen in der rechten Lunge, in der Rücken- und Oberschenkelmuskulatur zahlreiche graue Streifen — Psorospermienschläuche. Das rechte Fussgelenk war geschwollen, es enthielt grauröthliche, ödematösem Granulationsgewebe ähnliche Massen, in welchen Mikrokokken nachweisbar waren.

Am 7. Tage schonten Kaninchen III. und Kaninchen IV. den linken Vorderfuss beim Laufen. Am 9. Tage war eine deutliche Schwellung der betreffenden Fussgelenke nachweisbar. Auch Kaninchen I. zeigte sich lahm auf dem rechten Vorderfuss. Dieses Thier starb am 13. Tage: Thier sehr mager, zarte Fibrinfäden auf den Gedärmen, Achseldrüsen rechts geschwollen. In den Sehnenscheiden der Flexoren am rechten Fussgelenk eitrige Massen, das Gelenk selbst erfüllt von grauröthlichen Granulationen, in welchen bei der Untersuchung am Deckgläschen Mikrokokken nachweisbar waren. Am rechten hinteren Fussgelenk ein Abscess, in dessen Inhalt Mikrokokken. Aussaat derselben auf Blutserum ergab eine schöne Cultur der Kokken.

Am 14. Tage starb Kaninchen III. Wiederum derselbe Befund wie bei Kaninchen I. und Kaninchen II.: grauröthliche Massen, das linke vordere Fussgelenk erfüllend, deren Aussaat auf Blutserum eine üppige Cultur kettenbildender Mikrokokken ergab. Innere Organe frei.

Das 4. Kaninchen blieb am Leben. Die Schwellung des linken vorderen Fussgelenkes ging zurück, weitere Gelenkschwellungen wurden nicht beobachtet.

Bei allen 4 Thieren hatten sich also nach der Injection der Mikrokokken wie im ersten Fall Gelenkaffectionen entwickelt. Die afficirten Gelenke waren nicht mit eitrigen Massen gefüllt, wie bei den Thieren des ersten Versuches, sondern mit einem grauröthlichen, zellenreichen Material, doch ist diese Differenz kaum eine wesentliche zu nennen, und wohl auf Rechnung der verschiedenen Racen zu setzen. Jedenfalls ist das ausschliessliche Erkranken der Gelenke in beiden Fällen ein so übereinstimmendes, dass an einer nahen Verwandtschaft der Causae efficientes kaum zu zweifeln ist. Bei den zahlreichen Injectionen in die Blutbahn, welche im Gesundheits-Amte mit den verschiedensten Organismen bei Kaninchen vorgenommen sind, kamen niemals derartige typische Gelenkerkrankungen zur Beobachtung.

Von hohem Interesse war es nun, das Verhalten der Kaninchen gegenüber denjenigen Kokken, mit welchen die aus dem Diphtheriematerial gezüchteten Kokken die grösste Aehnlichkeit zeigten, gegenüber den Erysipelaskokken nach Injection derselben in die Blutbahn, einer experimentellen Prüfung zu unterziehen.

Zu diesem Zwecke stand mir eine Cultur zur Verfügung, welche im Gesundheitsamte von der ersten Fehleisen'schen Cultur schon über ein Jahr in Fleischwasser-Pepton-Gelatine fortgezüchtet war. Um möglichst reichliches Material zu gewinnen, wurde auf mehrere Gläschen mit schräg erstarrtem, mit dem oben erwähnten Zusatz versehenen Hammelserum davon ausgesät. Nach zwei Tagen wurde der Belag abgekratzt und mit dem in den Gläschen vorhandenen Condensationswasser verrieben. Von dieser trüben Flüssigkeit erhielten:

ein graues Kaninchen, Kaninchen I. 3 Spritzen, ein weisses Kaninchen, Kaninchen II. und ein rehbraunes Kaninchen, Kaninchen III. je 2 Spritzen,

in eine Ohrvene injicirt. Die Injection lässt sich in die sorgfältig freigelegte Vene so ausführen, dass eine Infection an der Injectionsstelle nicht stattfindet, besonders wenn man Sorge trägt, die Wunde mit Sublimat 1 p. M. abzuwaschen. Kaninchen I. und Kaninchen II. zeigten gar keine Reaction an der Impfstelle, bei Kaninchen III. erschien am 3. Tage die Ohrbasis heiss und geröthet. Die Entzündung blieb jedoch local beschränkt. Am 6. Tage nach der Injection schonte Kaninchen II. den linken Hinterlauf. Die Fussgelenke waren intact, dagegen war das Kniegelenk heiss und druckempfindlich. Kaninchen III. schonte den linken Vorderlauf. Am 8. Tage war bei Kaninchen II. das Kniegelenk deutlich geschwollen, bei Kaninchen III. das rechte hintere Fuss- und linke Ellenbogengelenk; Kaninchen I. erkrankte nicht. Am 18. Tage starb Kaninchen III., nachdem es in den letzten Tagen sich nur noch mit der grössten Mühe hatte fortbewegen können. Bei der Section ergab sich, dass beide Ellenbogen- und beide Fussgelenke sowie das linke Schultergelenk mit gelben, flockig eitrigen Massen prall gefüllt waren. Die entsprechenden Lymphdrüsen waren vergrössert, während die inneren Organe sich intact erwiesen. Mikrokokken waren nicht nachweisbar, eine Cultur auf Blutserum blieb steril.

Am 20. Tage wurde Kaninchen II. mit Chloroform getödtet. Das linke Kniegelenk war erfüllt mit gelblichen Massen, welche den Recessus unter dem Quadriceps femoris hervorwölbten; eben solche Massen fanden sich auch im rechten Ellenbogengelenk. Alle anderen Gelenke, sowie die inneren Organe boten keine Abweichungen von der Norm. Im Secret fanden sich Mikrokokken; eine Aussaat derselben auf pepton- und zuckerhaltigem Blutserum lieferte eine üppige Cultur derselben.

Von drei Kaninchen waren mithin zwei mit der charakteristischen Affection der Gelenke erkrankt: während das dritte trotz der höheren, ihm beigebrachten Dosis vollkommen gesund geblieben war. Die Uebereinstimmung mit dem Ergebniss der Injection der aus dem Diphtherie-Material entstammenden Kokken ist in der That eine auffallende.

Wenn man erwägt, dass die bei der Scharlachdiphtherie, bei der reinen Diphtherie und bei dem Erysipelas vorkommenden Kokken hinsichtlich ihrer Form, ihres Wachsthums und ihres Verhaltens gegenüber den mit denselben geimpften Thieren übereinstimmen, so dürfte der Schluss wohl berechtigt sein, dass diese Kokken, wenn auch nicht identisch, so doch nahe verwandt sind. Sie für identisch zu halten, bin ich vor der Hand nicht geneigt, weil Fehleisen bei seinen Untersuchungen die Erysipelaskokken niemals in Blutgefässen gefunden hat. Erst durch ein übereinstimmendes Resultat der gewiss nicht unbedenklichen Verimpfung der verschiedenen kettenbildenden Kokken auf den Menschen würde ihre Identität bewiesen werden.

Da nun die kettenbildenden Mikrokokken bei keinem Thiere eine auch nur der Diphtherie ähnliche Erkrankung erzeugen, da sie nur in einer beschränkten Zahl von Diphtherie-Fällen beim Menschen gefunden werden, da sie neben den im Folgenden näher zu betrachtenden Stäbchen auf und in den erkrankten Partien gefunden werden, da sie endlich in genau derselben Anordnung in den inneren Organen bei anderen Infectionskrankheiten, welche mit einer Läsion der Schleimhautepithelien verlaufen, vorkommen, so sind wir zu dem Schlusse berechtigt, dass auch bei der Diphtherie die kettenbildenden Mikrokokken nur accidentelle Begleiter sind, welche bei den ausserordentlich günstigen Invasionsbedingungen nicht allzu selten sich einstellen und zu Complicationen theils localer, theils allgemeiner Natur Anlass geben. Dass die kettenbildenden Mikrokokken eine Diphtherie ähnliche Erkrankung erzeugen können, wenn sie im Rachen eindringen und in den Lymphbahnen der Trachea nach der Lunge zu fortschreiten, halte ich sehr wohl für möglich. Fall 27 scheint mir eine derartige Möglichkeit recht wahrscheinlich zu machen. Das Kind, ein Säugling, erkrankt mit Nasenausfluss und leichtem Belag im Halse, nach einigen Tagen stellt sich Heiserkeit, dann Dyspnoe ein und unter Zunahme derselben geht das Kind zu Grunde. Bei der Section erscheint der Rachen vollkommen frei, dagegen besteht ein leichter grauer Belag im Kehlkopfe, in der Trachea und in den Bronchien, in den Lungen hämorrhagische bronchopneumonische Herde. In Schnitten zeigt sich das Epithel der Epiglottis noch erhalten, die Lymphgefässe der Schleimhaut sind dagegen mit kettenbildenden Mikrokokken vollgestopft; in der Trachea fehlt das Epithel, an seiner Stelle

aber liegt ein dünnes zellenreiches, mit dichten Schwärmen von Mikrokokken durchsetztes Exsudat. Die Mikrokokken finden sich auch in dem Gewebe der Schleimhaut, andere Bacterien fehlen gänzlich. In den Lungen endlich liegen die Mikrokokken in dichten Haufen in den perivasculären Lymphräumen, zum Theil auch in dem Alveoleninhalt. Sämmtliche übrigen Organe sind frei. Berücksichtigen wir, dass die Diphtherie bei Säuglingen zu den seltensten Vorkommnissen gehört, dass in dem zuerst erkrankten Rachen keine Veränderungen, dagegen in den zuletzt erkrankten Theilen Mikrokokken und zwar ausschliesslich diese gefunden wurden, während alle übrigen Organe sich frei von denselben erwiesen, so kann man wohl mit einer gewissen Berechtigung diesen Fall als ein diphtherieähnliches Schleimhauterysipel auffassen.

B. Reinculturen der Stäbchen.

Bei den zahlreichen Culturen auf Fleischwasser-Pepton-Gelatine mit Theilchen von Membranen, welche theils dem Lebenden, theils von der Leiche entnommen waren, gelang es mir in keinem Falle, Culturen der Stäbchen zu erzielen, obwohl diese mehrfach mit Sicherheit in dem ausgesäten Material nachgewiesen waren: Es wuchsen wohl Stäbchen verschiedener Art, niemals jedoch jene leicht gebogene, an den Enden etwas verdickte, charakteristische Form. Entweder war der Nährboden ein für die Entwickelung derselben ungeeigneter oder die Zimmertemperatur war nicht hoch genug, oder endlich Nährboden und Temperaturverhältnisse waren ungünstig.

Es war daher geboten, auf anderen Nährböden, namentlich auf erstarrtem Blutserum bei Körpertemperatur Culturversuche anzustellen. Einen grossen Erfolg versprach ich mir a priori von derartigen Versuchen nicht. Bei zufälligen Verunreinigungen von Blutserum-Reinculturen durch Keime, welche aus der Luft hineingelangt waren, hatten wir öfters während einer Nacht im Brütapparat Ueberwucherung der ganzen Serumfläche, ja sogar Verflüssigung des Serums zu beobachten Gelegenheit gehabt: musste man da nicht bei der Aussaat von Bacteriengemischen aus diphtherischen Membranen auf diesem, für Fäulnissbacterien so ausserordentlich günstigen Nährboden stets ähnliche Resultate befürchten? Meine Erwartungen waren daher nicht hoch gespannt: um so mehr war ich überrascht, dass jene Befürchtungen sich nicht verwirklichten. Gleich der erste Versuch war von Erfolg gekrönt.

Stücke der Organe des an Diphtherie verstorbenen Kindes Fall 13 wurden mir in einem Glase übersandt. Auf dem Boden des letzteren hatte sich das aus den Schnittflächen ausgesickerte Blut angesammelt: in dieser Flüssigkeit lagen die Organtheile mehrere Stunden, ehe ich die Untersuchung vornehmen konnte. Leber-, Herz- und Nierenstücke wurden abgewaschen und mit 5 proc. Carbol- und 1 pCt. Sublimatlösung behandelt. Darauf wurden in der oben beschriebenen Weise Theilchen aus jedem Organe entnommen und auf je 3 Gläschen mit Fleischwasser-Pepton-Gelatine, 2 Gläschen mit Rinderblutserum und 1 Gläschen mit Hammelblutserum verimpft. Durch Untersuchung am Deckgläschen konnten nur Mikrokokken in den Organen nachgewiesen werden. Von dem fest aufsitzenden Belage im Rachen wurden Theilchen abgehoben und am Deckgläschen untersucht. An einzelnen Stellen fanden sich neben ungeheuren Mengen von Mikrokokken auch zahlreiche Klebs'sche Stäbchen. Von einer solchen Stelle wurde eine geringe Menge Substanz abgekratzt und in 5 ccm sterilisirten Wassers durch Schütteln vertheilt. Mit einer frisch geglühten Platinöse wurden dann winzige Tröpfchen dieses Wassers in zwei Gläschen mit erstarrtem Hammelblutserum ausgesät. Die Gelatinegläschen wurden im Zimmer bei ca. 16° C., die Serumgläschen im Brütapparat bei ca. 37° C. aufgestellt. Schon am folgenden Tage zeigten sich auf allen Serumflächen zahlreiche kleine, distincte, durchscheinende Colonien von nahezu gleichem Aussehen. Bei der Untersuchung einer Anzahl derselben am Deckgläschen stellte es sich heraus, dass die Mehrzahl aus Mikrokokken, einzelne aber, in den von der Membran besäten Gläschen, aus Stäbchen bestanden, welche den in dem ausgesäten Material nachgewiesenen vollkommen glichen. Am 3. Tage nach der Aussaat boten die beiden Arten von Colonien schon makroskopisch deutlich erkennbare Unterschiede. Die Mikrokokken-Colonien waren klein und durchscheinend geblieben, die Stäbchen-Colonien dagegen hatten sich

erheblich vergrössert und waren weisslich undurchsichtig geworden. Jetzt zeigte es sich auch, dass in den aus der Leber und Niere besäten Gläschen ebenfalls aber ganz vereinzelt Stäbchen-Colonien gewachsen waren neben den sonst ausschliesslich zur Entwicklung gekommenen Mikrokokken. Die spärliche Zahl dieser Colonien stimmte überein mit dem in den Schnitten constatirten Befunde einzelner Stäbchen in den Rindenpartien dieser Organe. Wie bereits erwähnt, halte ich die Anwesenheit der Bacillen in diesen äussersten Partien für ein postmortales Phänomen, welches seine Erklärung findet in dem Zusammenliegen der Rachengebilde und der Stücke der inneren Organe in derselben Flüssigkeit während mehrerer Stunden.

In den Gelatinröhrchen kamen im Laufe der ersten Woche nach der Aussaat zahlreiche Mikrokokkencolonien zur Entwickelung, von den Stäbchen war nichts zu entdecken.

Um absolut sichere Reinculturen zu erzielen, wurde von einer isolirten Colonie der Stäbchen eine minimale Menge entnommen in 10 ccm sterilisirten Wassers vertheilt und davon soviel wie in einer kleinen Oese eines Platindrahtes hängen blieb, auf einer frischen Serumfläche ausgesät. Es kamen räumlich getrennte Colonien zur Entwickelung, deren jede wahrscheinlich nur aus einem Keime hervorgegangen war und unzweifelhaft eine Reincultur darstellte. Von einer solchen isolirten Colonie wurde dann die Cultur fortgesetzt: die dritte Generation war somit eine unbedingt zuverlässige, von jeder Beimischung des ursprünglichen Materials freie Reincultur. Dies Verfahren kam in allen weiterhin beschriebenen Fällen zur Anwendung. Bei der Aussaat der Stäbchen auf der oben erwähnten zum Erstarren gebrachten Mischung von 3 Theilen Kälber- resp. Hammelblutserum und einem Theil neutralisirter Kalbfleischbouillon, welcher 1 pCt. Pepton, 1 pCt. Traubenzucker und $^1/_2$ pCt. Kochsalz zugesetzt war, wuchsen die Stäbchen so üppig, dass in zwei Tagen ein fast 1 mm dicker weisslicher Ueberzug auf der Serumfläche vorhanden war und isolirte Colonien eine Grösse von $^1/_2$ cm im Durchmesser erreichten. Es wurde deshalb in allen weiterhin geschilderten Versuchen ausschliesslich dieses Fleischinfus-Pepton-Zucker-Serum als Nährsubstrat verwandt.

Bevor wir auf die morphologischen und biologischen Verhältnisse der Stäbchen näher eingehen, mag eine kurze Beschreibung der übrigen Fälle, in welchen mir eine Cultur derselben gelungen ist, Platz finden.

In dem Lungensaft und in der dünnen Pseudomembran aus der Trachea des Falles 12 liessen sich in Deckgläschenpräparaten zahlreiche Stäbchen nachweisen. Vier Reagenzgläschen, welche die erstarrte Blutserummischung enthielten, wurden mit diesem Material besät. Nach zwei Tagen waren alle Serumflächen mit einem grauweisslichen, aus Stäbchen bestehenden Ueberzuge bedeckt. Zwischen den Stäbchen fanden sich auch Mikrokokken. Eine Trennung beider gelang jedoch leicht.

Nach den am Leichenmaterial über das Wachsthum der Stäbchen gemachten Erfahrungen konnte die Cultur derselben aus ganz frischen Membranen Schwierigkeiten nicht bereiten. In vier typischen Fällen von Diphtherie, welche sich mir kurze Zeit nacheinander boten, konnte ich am ersten Tage nach Beginn der Erkrankung, bevor irgend welche Behandlung eingeleitet war, Membranen aus dem Rachen entnehmen und für die Cultur verwerthen. Die Fälle betrafen Kinder von 5, 6, 8 und 9 Jahren, die beiden jüngsten gingen unter Verbreitung des Processes auf Kehlkopf und Trachea innerhalb der ersten Woche zu Grunde, die beiden älteren Kinder, bei welchen der Process auf den Rachen beschränkt blieb, genasen. Ich verfuhr bei diesen Versuchen in folgender Weise:

Die in allen Fällen ziemlich fest der Schleimhaut anhaftende Pseudomembran wurde mit einer Pincette gefasst und abgehoben. Es blieb eine stark geröthete, leicht blutende Schleimhautfläche zurück. Ein Theil der Membran wurde dann sofort mit dem Gefriermikrotom in Schnitte zerlegt. Die Schnitte wurden in Alkohol gehärtet und in gleicher Weise behandelt, wie die Schnitte gehärteter Objecte. In allen vier Fällen liessen sich die charakteristischen Stäbchen nach der Färbung mit der kalihaltigen Methylenblaulösung in genau derselben Anordnung nachweisen, in welcher sie bei den früher beschriebenen Fällen gefunden waren. Auf der Oberfläche lagen dichte Massen von Mikrokokken, darunter in der zellenreichen obersten

Schicht der Membran Haufen der Stäbchen; es folgte dann die breite, zellenarme Fibrinzone, welche frei von Bacterien war. Das Material zur Aussaat wurde von der der Schleimhaut zugewandten Seite der Membran, aus oberflächlichen Einschnitten derselben durch Abkratzen entnommen und auf 6—8 Gläschen mit der erstarrten Serummischung übertragen. Das Resultat war in allen vier Fällen das gleiche: es wuchsen neben einander Colonien der Stäbchen und Colonien von Mikrokokken. Letztere traten jedoch am dritten Tage vor den üppig gewucherten Stäbchen-Colonien in den Hintergrund. Die Reinculturen wurden in jedem Falle durch Vertheilen eines minimalen Theiles einer möglichst isolirt gelegenen Colonie in 10 ccm sterilisirten Wassers und Aussaat kleiner Tröpfchen dieses letzteren auf neuen Serumflächen gewonnen. Dass es sich in allen diesen Fällen um genau dieselben Stäbchen handelte, ergab sich aus der Uebereinstimmung ihres morphologischen sowohl wie biologischen Verhaltens.

Die Stäbchen sind unbeweglich, färben sich, wie schon Klebs betont hat, äusserst schnell und intensiv mit Methylenblau. Sie sind theils gerade, theils leicht gebogen. In der Länge variiren sie nicht unerheblich; sie haben im Durchschnitt etwa die gleiche Länge wie die Tuberkelbacillen, sind jedoch etwa doppelt so dick. Die grösseren sind aus einzelnen Gliedern zusammengesetzt. Da wo die Glieder zusammenstossen, bemerkt man häufig leichte knotige Verdickungen. Bei einer nicht geringen Zahl von Individuen erscheint ein Endglied, bisweilen sogar beide leicht angeschwollen. In den von Koch im I. Bande dieser Mittheilungen auf Tafel X. gegebenen Photogrammen 58, 59, 60 (Bacterien in Schnitten aus der Niere von einer tödtlich verlaufenen Pneumonie, welche sich an einen überstandenen Recurrens angeschlossen hatte) geben die grösseren Individuen, bei welchen ihre Zusammensetzung aus mehreren kleineren Gliedern nicht so deutlich hervortritt, ungefähr die Form unserer Stäbchen wieder. Häufig sieht man die Pole der Stäbchen intensiver gefärbt, wie die Substanz des Stäbchens selbst. Bei der Behandlung der blau gefärbten Präparate mit verdünnten Jodlösungen tritt diese Erscheinung besonders deutlich hervor, da die Bacillen sich schnell entfärben, während die Pole intensiv blau gefärbt bleiben; einzelne Stäbchen haben dann eine gewisse Aehnlichkeit mit einer Hantel. Diese Bilder erinnerten an die der Bacillen in dem Koch'schen Photogramm 39, Tafel VII. des I. Bandes der Mittheilungen. Höchst wahrscheinlich hat Klebs diese dunklen Punkte für Sporen gehalten. Sporen von gleicher Beschaffenheit, wie die bei anderen Bacillen beobachteten, welche sich durch ihr Unvermögen, Farbstoffe anzunehmen, sowie durch ihren starken Glanz bei centraler Beleuchtung auszeichnen, habe ich bei diesen Stäbchen niemals, auch nach wochenlangem Aufenthalt der Culturen im Brütapparat nicht, bemerkt. Die dunklen Punkte an den Polen der Stäbchen halte ich noch aus einem anderen Grunde nicht für Sporen. Bei einer halbstündigen Einwirkung einer Temperatur von 60° C. gehen die Stäbchen, gleichviel ob sie solche Punkte zeigen oder nicht, ausnahmslos zu Grunde. Die Stäbchen verhalten sich demnach genau so, wie alle übrigen, nach dieser Richtung hin untersuchten sporenfreien Bacillen. Ueber die Lebensdauer der Stäbchen kann ich folgende Beobachtungen berichten. Eine Cultur, welche 4 Wochen im Brütapparat und 8 Wochen bei Zimmertemperatur gestanden hatte, erwies sich nach der Weiterübertragung auf frisches Nährmaterial als abgestorben. Von einer anderen Cultur, welche 5 Wochen im Brütapparat und 9 Wochen im Zimmer aufbewahrt war, kamen nur vereinzelte Colonien zur Entwickelung, dagegen wuchs eine Cultur, welche 7 Wochen bei 37° C. gehalten war, nach der Aussaat genau eben so üppig, wie Proben einer frischen, wenige Tage alten Cultur. Desgleichen erwies sich die Entwickelungsfähigkeit einer 4 Wochen im Brütapparat und 5 Wochen im Zimmer aufbewahrten Cultur als durchaus unbeeinträchtigt. Hiernach scheinen die Stäbchen ca. 3 Monate lebensfähig zu bleiben. Zu ihrer Entwickelung bedürfen die Stäbchen einer über 20° C. liegenden Temperatur. Dieser Umstand erklärt das Ausbleiben des Wachsthums auf der Fleischwasser-Pepton-Gelatine. Um festzustellen, ob die Stäbchen in der Nährgelatine wachsen, wurden wiederholt Reinculturen aus den 6 beschriebenen Fällen in dieselbe verimpft. Bei gewöhnlicher Zimmertemperatur blieben die Impfstiche unverändert, erst bei einer Temperatur, welche die 5 proc. Nährgelatine zwar noch nicht flüssig, aber doch schon weich macht, bei 20—22° C., wurde eine deutliche Entwickelung constatirt in der

Form kleiner runder weisser Pünktchen. Bei der Untersuchung solcher Colonien am Deckgläschen zeigten viele Stäbchen ganz bizarre Formen. Einzelne Glieder waren flaschenförmig aufgetrieben, andere zeigten eine mehr wurstförmige Gestalt, wieder andere boten das Aussehen grosser Kokken; die Bilder erinnerten an die pathologischen Wachsthumsformen der Milzbrandbacillen unter ungünstigen Verhältnissen. Wurden die Stäbchen auf der Blutserum-Mischung ausgesät und im Brütapparat aufgestellt, so verschwanden diese eigenthümlichen Formveränderungen sofort. Die gekochte Kartoffel, welche für viele pathogene Bacillen, wie z. B. die Milzbrand-, Rotz-, Typhus-Bacillen einen vorzüglichen Nährboden bietet, ist für die Cultur der aus dem Diphtheriematerial gezüchteten Stäbchen nicht verwerthbar. In den zahlreichen, bei Brüttemperatur auf diesem Nährboden angestellten Culturversuchen war das Ergebniss stets ein negatives. Die Bacillen verhalten sich der gekochten Kartoffel gegenüber mithin ebenso, wie die Mäuse- und Kaninchen-Septicämie-Bacillen. Die mitgetheilten Eigenschaften der Bacillen genügen vollständig, um diese von anderen Bacillen zu unterscheiden. Die Culturen aus allen 6 Fällen stimmten in ihrer Form und Wachsthumsart durchaus überein.

Das Hauptinteresse concentrirt sich nun auf das Verhalten der Reinculturen der Stäbchen gegenüber den verschiedenen Thierspecies. Wir wollen die Reinculturen aus den 6 verschiedenen Fällen bezeichnen als Bacillus 1, 2, 3, 4, 5, 6. Die Uebertragungen wurden versucht auf Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Affen, kleinere Vögel, Tauben und Hühner. Die Uebertragungsmodi bestanden in der subcutanen Impfung, in der Impfung in die verletzten und auf die unverletzten Schleimhäute und in der Inhalation.

a) Versuche an Mäusen.

Es wurden geimpft:

Mit der 1. Generation, Bacillus 1,
1 Maus
an der Schwanzwurzel — blieb gesund.

Mit der 6. Generation, Bacillus 1,
2 Mäuse
unter die Rückenhaut — blieben gesund.

Mit der 25. Generation, Bacillus 1,
2 Mäuse
am Ohr und Rücken — blieben gesund.

Mit der 18. Generation, Bacillus 2,
2 Mäuse
am Rücken — blieben gesund.

Mit der 29. Generation, Bacillus 1,
mit der 22. Generation, Bacillus 2,
mit der 12. Generation, Bacillus 3,
mit der 4. Generation, Bacillus 4,
mit der 4. Generation, Bacillus 5,
zu gleicher Zeit je 2 Mäuse am Rücken. Keine Maus erkrankte. Die Maus erfreut sich somit einer völligen Immunität diesem Bacillus gegenüber.

b) Ebenso scheint die Ratte immun zu sein.

4 weisse Ratten
am Bauch, an den Ohren und am Rücken, mit der 6. Generation, Bacillus 1 geimpft, boten keine Störungen ihres Wohlbefindens.

Ein wesentlich anderes Verhalten zeigten dagegen

c) die Meerschweinchen.

Es wurden geimpft unter die Bauchhaut:

Mit der 3. Generation, Bacillus 1,

2 Meerschweinchen.

Schon am nächsten Tage waren die Thiere weniger lebhaft, ihre Haare waren gesträubt, die Fresslust gering, die Impfstellen geschwollen. Unter zunehmender Schwäche starben beide nach 7 resp. 8 Tagen. An den Impfstellen fanden sich handtellergrosse, blutig-seröse Infiltrationen der Weichtheile, lebhafte reactive Röthung in deren Umgebung. An den inneren Organen nichts Besonderes. Bei dem einen Meerschweinchen liessen sich weder an der Impfstelle, noch in den inneren Organen irgendwelche Mikroorganismen nachweisen, bei dem zweiten in der Oedemflüssigkeit kurze ovale Bacterien mit einem schwach sich färbenden Hof. Der Befund war ein höchst seltsamer: Von den geimpften Bacterien keine Spur; in einem Falle sogar ganz andere Bacterien an der Impfstelle. Die Erklärung geben die späteren Versuche.

Mit der 15. Generation, Bacillus 1,

1 Meerschweinchen.

Dasselbe starb nach 2 Tagen. An der Impfstelle fand sich ein grauweisslicher Belag, in dessen Umgebung ein leichtes Oedem, Achseldrüse geschwollen, hämorrhagisch, in den beiden Pleurahöhlen eine mässige Menge röthlicher Flüssigkeit. Die Lungen waren in den hinteren Partien braunroth, ödematös, unter dem Pleuraüberzuge des linken Oberlappens einige kleine Hämorrhagien — Herz, Leber, Nieren und Gehirn nicht verändert. An der Impfstelle fanden sich in dem grauweisslichen Belage die Bacillen meist innerhalb von farblosen Zellen, in Deckgläschen-Präparaten und Schnitten der inneren Organe waren dagegen Bacillen nicht zu entdecken.

Mit der 25. Generation, Bacillus 1,

2 junge Meerschweinchen.

Beide starben nach 3 Tagen. An den Impfstellen hämorrhagische Oedeme, in der darunter gelegenen Muskulatur kleine Hämorrhagien, ebensolche in den geschwollenen Achseldrüsen. Enorme, röthlich gefärbte Ergüsse in den Pleurahöhlen, in den ödematösen Lungen zahlreiche verdichtete braunrothe Stellen besonders in den hinteren Partien. An den Impfstellen Bacillen nachweisbar in dichten Massen der von enorm erweiterten Gefässen durchzogenen, von kleinen Hämorrhagien durchsetzten Muskulatur aufliegend, bisweilen innerhalb von Zellen, keine Bacillen in den inneren Organen.

Mit der 18. Generation, Bacillus 2,

2 Meerschweinchen.

Beide starben nach 2 Tagen. Bei beiden fanden sich geringe grauweissliche Beläge der Impfstellen, nur geringes Oedem des subcutanen Gewebes daselbst, dagegen grosse Mengen von Flüssigkeit in den Pleurahöhlen. Bei dem einen braunrothe derbe Partien in den Lungen, bei dem anderen allgemeine Tuberkulose. Nur an den Impfstellen die Bacillen.

Mit der 6. Generation, Bacillus 3,

2 Meerschweinchen;

beide waren todt nach 2 Tagen. An den Impfstellen grauweisslicher Belag mit gerötheter und schwach ödematöser Umgebung. Drüsen nicht geschwollen. Muskulatur feucht glänzend, ebenso der Peritonealüberzug. Kein Erguss in den Pleurahöhlen, Lungen nicht verändert. Gehirn sehr blutreich. Nebennieren fleckig geröthet. Nur wenige Bacillen an den Impfstellen.

Mit der 9. Generation, Bacillus 3,

1 Meerschweinchen;

dasselbe starb nach 2 Tagen. An der Impfstelle grauweisslicher, fibrinähnlicher Belag, in dessen Umgebung Röthung der Haut, geringes Oedem. In beiden Brusthöhlen eine reichliche Menge wässeriger, röthlich gefärbter Flüssigkeit, die Lungen zeigen vereinzelte braunrothe, derbe Partien. Linke Herzkammer enthält dunkles flüssiges Blut, beide Vorkammern schwarze Gerinnsel; Leberzeichnung deutlich, Nieren und Nebennieren rothfleckig, stark bluterfüllt, Milz normal. In der

Trachea feinblasiger Schaum, Rachen frei. Nur an der Impfstelle Bacillen, zum Theil innerhalb von Eiterzellen; Culturen aus der Lunge blieben steril. Ein mit Lungenpartikelchen geimpftes Meerschweinchen blieb gesund; ein von der Impfstelle geimpftes starb dagegen nach 2 Tagen. An der Impfstelle wiederum grauweisses Exsudat unter der Haut, Oedem bis zur Schenkelbeuge; innere Organe frei. Von der Impfstelle dieses zweiten Meerschweinchens, an welcher sich Bacillen nachweisen liessen, wurde ein drittes Meerschweinchen geimpft. Es starb nach 7 Tagen: Local hämorrhagische, fünfmarkstückgrosse Infiltration. Im Oedem Mikrokokken; an der Impfstelle ganz vereinzelte, sich schlecht färbende Bacillen. Lungen braunfleckig, sonst nichts Besonderes. Das Auftreten von Mikrokokken in der Oedemflüssigkeit kann nicht überraschen, da das Impfmaterial von einer offenliegenden Impfstelle entnommen, mithin nicht rein war, und da das Oedem einen sehr günstigen Nährboden für viele Bacterien darstellt.

Von der 2. Generation, Bacillus 4, wurde eine geringe Menge in sterilisirtem Wasser suspendirt, so dass die Flüssigkeit schwach getrübt war, davon erhielt

1 Meerschweinchen

$^1/_2$ Spritze unter die Haut der linken Seite; es starb nach 2 Tagen.

An der Injectionsstelle ausgedehntes grauweissliches Exsudat zwischen Haut und Muskulatur. Umgebende Haut und Muskulatur stark geröthet, von kleinen Blutungen durchsetzt, ödematös. Achseldrüsen geschwollen, ödematös. Lungen braunfleckig. Sonst nichts Besonderes. Nur im Exsudat Bacillen. Culturen aus den inneren Organen blieben steril.

Ferner wurden zu gleicher Zeit geimpft:

von der 29. Generation, Bacillus 1, von der 22. Generation, Bacillus 2, von der 11. Generation, Bacillus 3, von der 4. Generation, Bacillus 4, von der 4. Generation, Bacillus 5, je 2 Meerschweinchen am Bauch.

Sämmtliche Meerschweinchen waren bereits am Tage nach der Impfung krank, sie boten mehr oder minder deutliche Anschwellungen der Impfstellen, waren weniger lebhaft wie sonst, liessen sich leicht greifen und hatten gesträubte Haare. 2 Tage nach der Impfung starben beide Meerschweinchen, Bacillus 3 und ein Meerschweinchen, Bacillus 4. Eines der Meerschweinchen, Bacillus 3, war ausgewachsen, die beiden anderen junge, etwa 8 Wochen alte Thiere. Der Sectionsbefund war bei allen dreien identisch: An der Impfstelle ein grauweissliches Material, Oedem der Unterhaut bis in die Achselhöhle und in die Schenkelbeuge der geimpften Seite sich erstreckend; in den Pleurahöhlen reichliche Mengen röthlich gefärbter Flüssigkeit. In den Lungen waren die Oberlappen und ein Theil der Unterlappen braunroth, derb, atelectatisch. Die übrigen inneren Organe boten nichts Besonderes. Bacillen waren nur in dem Belag der Impfstelle nachweisbar, nicht aber in den inneren Organen.

3 Tage nach der Impfung starb das 2. Meerschweinchen, Bacillus 4, und beide Meerschweinchen, Bacillus 2. Die Sectionen stimmten fast genau überein, nur fehlten bei dem Meerschweinchen, Bacillus 4, und einem Meerschweinchen, Bacillus 2, die Ergüsse in die Pleurahöhlen. Bei dem anderen Meerschweinchen, Bacillus 2, war die Umgebung der Impfstelle stark hämorrhagisch infiltrirt, in der Bauchhöhle fand sich ein starker Bluterguss, welcher von einer Ruptur der sehr brüchigen, exquisiten Fettleber herrührte.

Am 4. Tage starb ein Meerschweinchen, Bacillus 1. An der Impfstelle hämorrhagische Infiltration, sehr spärliche Bacillen, Erguss in beiden Pleurahöhlen, lobuläre Hepatisationen von braunrother Farbe der Lungen.

Am 5. Tage starben beide Meerschweinchen, Bacillus 5. Sectionsbefund identisch mit den früheren, jedoch nur bei einem Erguss in die Pleurahöhle. Nur local Bacillen nachweisbar.

Am 7. Tage endlich starb das zweite Meerschweinchen, Bacillus 1. Ausgedehntes locales, hämorrhagisches Oedem, Bluterguss in der Bauchhöhle, seiner Lage nach aus dem Mesenterium des Blinddarmes stammend. Lungen etwas ödematös, sonst nichts Besonderes. Im Oedem keine Stäbchen nachweisbar, dagegen grosse Mikrokokken.

Von sämmtlichen Meerschweinchen wurden Culturen theils aus den Lungen, theils aus der Pleuraflüssigkeit, der Leber, den Nieren, dem Herzblut gemacht auf dem Fleischwasser-

Pepton-Zucker-Serum. Nur in einem Falle wuchs eine vereinzelte Mikrokokkencolonie, in sämmtlichen übrigen blieben die Gläschen absolut frei von Vegetationen.

Endlich mit der 6. Generation, Bacillus 6,

2 Meerschweinchen;

beide starben nach 2 Tagen mit demselben localen Befunde und mit Ergüssen in die Pleurahöhlen, wie die Mehrzahl der mit anderen Culturen geimpften. Culturen aus allen inneren Organen blieben steril, während nach der Aussaat des von der Impfstelle entnommenen Materiales schon am folgenden Tage üppige Entwickelung der Bacillen constatirt werden konnte.

Diese Versuche an den Meerschweinchen habe ich so detaillirt wiedergegeben, einmal weil sie beweisen, dass die von mir aus den verschiedenen Fällen gezüchteten Bacillen vollkommen gleiche pathogene Wirkungen äusserten, dann aber, weil sie in überzeugender Weise das Factum illustriren, dass der Tod der Thiere eintrat nicht in Folge einer Verbreitung der Bacillen durch den gesammten Organismus, sondern durch eine von der Impfstelle ausgehende anderweitige Einwirkung dieser Bacillen. Die haemorrhagischen Oedeme, die Ergüsse in die Pleurahöhlen, die lobulären braunrothen Verdichtungen in den Lungen, welche ohne Bacillenentwickelung in diesen Organen zu Stande kommen, weisen mit aller Bestimmtheit darauf hin, dass ein an der Impfstelle producirtes Gift in dem Blutstrom circulirt haben muss, welches eine die Gefässwände schwer alterirende Wirkung ausgeübt hat. Dies von den Bacillen im Meerschweinchenkörper producirte Gift hat unzweifelhaft eine gewisse Aehnlichkeit in seiner Wirkung mit dem diphtherischen Gifte, dessen Hauptwirkung ja auch eine die Gefässe alterirende ist, wie von den verschiedensten Seiten auf dem Congresse in Wiesbaden betont wurde.

Hervorzuheben aus den Sectionsberichten ist die Bildung grauweisslicher, pseudomembranartiger Massen an der Impfstelle; auch ist bemerkenswerth, dass die Bacillen im Meerschweinchenkörper in wenigen Tagen zu Grunde gehen, dessenungeachtet aber eine prompte tödtliche Wirkung entfalten.

Ebenso sicher wie bei den Meerschweinchen, aber noch schneller, führte die Impfung mit den Bacillen-Reinculturen zum Tode bei

d) kleinen Vögeln (Kanarienvögeln, Finken, Zeisigen u. s. w.).

Es wurden geimpft:

mit der 3. Generation, Bacillus 1,

2 Kanarienvögel;

beide waren bereits am folgenden Tage todt. An den Impfstellen — es wurde stets die Brust als Impfort gewählt — zeigte sich leichtes haemorrhagisches Oedem und grauröthliche Verfärbung der Muskulatur. Bacillen fanden sich daselbst in grosser Menge. Sie boten ein höchst eigenthümliches Aussehen, welches weiterhin in fast sämmtlichen, aus den Körpern der Vögel entnommenen Präparaten beobachtet werden konnte. Bei dem Durchmustern der Deckgläschen-Präparate schien es, als ob ausser den Stäbchen Mikrokokken-ähnliche Gebilde in dem ausgestrichenen Material enthalten wären. Bei genauerer Betrachtung ergab sich jedoch, dass diese Gebilde von den Stäbchen herstammten: man konnte alle Uebergänge verfolgen, vom deutlichen Stäbchen bis zum ovalen Coccus: man sah in einzelnen Individuen der Stäbchen das Endglied oval aufgebauscht, aber in unzweifelhafter Verbindung mit dem Stäbchen; an anderen Exemplaren war nur dieses Endglied deutlich gefärbt, der übrige Theil nur unvollkommen, und endlich sah man die ovalen Gebilde isolirt für sich liegen. Die inneren Organe waren absolut frei von Bacillen.

Es wurden ferner geimpft:

mit der 8. Generation, Bacillus 1,

1 Finke;

mit der 16. Generation, Bacillus 1,

1 Kanarienvogel;

mit der 4. Generation und 7. Generation, Bacillus 2,

je 1 Kanarienvogel;

mit der 6. Generation, Bacillus 3,
2 Kanarienvögel;
mit der 9. Generation, Bacillus 3,
1 Kanarienvogel.

Alle starben am Tage nach der Impfung mit mehr oder weniger ausgesprochenen localen Veränderungen bei völliger Integrität der inneren Organe.

Endlich wurden zu gleicher Zeit mit der in Fleischwasser-Pepton-Gelatine gezüchteten
30. Generation, Bacillus 1, 23. Generation, Bacillus 2, 12. Generation, Bacillus 3,
5. Generation, Bacillus 4, 5. Generation, Bacillus 5,
je ein kleiner Vogel (Kanarienvogel resp. Zeisig) geimpft. Am folgenden Tage waren todt Vogel 1, 3 und 4; am 2. Tage Vogel 2; am 3. Tage Vogel 5, die beiden letzteren mit stark ausgeprägten haemorrhagischen Oedemen der Unterhaut. Ueberall nur Bacillen an den Impfstellen, zum Theil in der soeben geschilderten Weise verändert.

Alle aus inneren Organen angestellten Culturen blieben steril. Also auch die Individuen dieser Thiergattung starben ausnahmslos nach einer auf die Impfstelle sich beschränkenden Entwickelung der Bacillen.

Nicht so gleichmässig gestalteten sich die Impfresultate

e) bei den Kaninchen.

Die Impfungen wurden gemacht theils auf die Cornea und Conjunctiva, theils in die Schenkelmuskulatur, theils in die eröffnete Trachea. Bei den Cornea- und Conjunctiva-Impfungen wurden mit einer Impfnadel Kritzelungen gemacht und darauf die Culturen eingerieben. Bei den Impfungen in die Trachea wurden nach Freilegung derselben mehrere Knorpelringe durchtrennt, alsdann wurde die mit der Cultur beladene Platinnadel eingeführt und nach oben und unten mehrmals hin und her bewegt, und schliesslich die Muskelwunde durch eine, die Hautwunde durch zwei Suturen vereinigt.

Von der 1. Generation, Bacillus 1, und zwar von einer isolirten Colonie der Stäbchen wurde geimpft
1 weisses Kaninchen
auf die rechte Conjunctiva und Cornea. Bereits am folgenden Tage zeigte sich eine leichte Trübung der Cornea und Schwellung der Conjunctiva. Am folgenden Tage war die Chemosis erheblich stärker geworden, auf der geschwollenen Conjunctiva lag unter dem oberen Lide ein weisslicher, abziehbarer, fibrinöser Belag. Die Trübung der Cornea hatte nicht erheblich zugenommen. Das Thier war augenscheinlich krank. Nach ferneren zwei Tagen stiess sich der Belag ab, die Chemosis ging schnell zurück, ebenso die Corneatrübung.

Von der 3. Generation, Bacillus 1, wurden geimpft
1 schwarzes Kaninchen und 1 weisses Kaninchen
auf die rechte Conjunctiva und in die Muskulatur eines Schenkels;
2 graubraune Kaninchen
in die Trachea.

Am 2. Tage Morgens starb das eine, am Nachmittag das andere der in die Trachea geimpften Kaninchen, beide unter den Erscheinungen starker Dyspnoe. Bei der Section des ersten Kaninchens fand sich eine grauweisse, die ganze Trachea bedeckende Pseudomembran, welche an der Impfstelle am dicksten war, und, allmälig dünner werdend, sich bis zur Theilungsstelle der Bronchien erstreckte. Die Umgebung der Tracheotomiewunde war von einem hämorrhagischen Oedem durchtränkt. Auf Schnitten der Trachea zeigte sich die Schleimhaut von Kernen dicht durchsetzt; die Gefässe waren strotzend gefüllt; vielfach fanden sich ausgetretene Blutkörperchen im Gewebe, ein Befund, welcher in allen späteren Fällen constatirt werden konnte. Das Epithel war grösstentheils erhalten, in der demselben aufgelagerten fibrinösen Membran waren Zellen in reichlicher Zahl, Bacillen jedoch nicht nachweisbar. An der Tracheotomiestelle lagen auf der Schleimhaut in einem fast ausschliesslich aus Zellen bestehenden

Material Haufen der Bacillen. Die inneren Organe boten bis auf die Nieren, welche einen starken Blutgehalt zeigten, keine auffallenden Veränderungen.

Die Section des zweiten Kaninchens ergab nahezu dasselbe Bild:

Weichtheile in der Umgebung der Tracheotomiewunde serös durchtränkt; in der Trachea eine dicke abziehbare Pseudomembran, welche nach oben bis an den Kehldeckel, nach unten bis in die Nähe der Bronchien reichte; in den untersten Partien waren die Auflagerungen insulär; die Schleimhaut selbst war intensiv geröthet, von kleinen Ekchymosen durchsetzt. In den Bronchien fand sich reichlicher Schleim. Die Lungen waren mit Blut überfüllt, stellenweise braunroth, derb, so besonders der linke Unterlappen. Die übrigen Organe waren sehr blutreich. Auf Schnitten derselbe Befund wie bei Kaninchen I., aber weder in der Pseudomembran, noch in den Lungen waren Bacillen nachweisbar.

Bei den beiden anderen Kaninchen hatte sich zu derselben Zeit starke Chemosis entwickelt: Bei beiden Thieren fanden sich weisse Pseudomembranen auf den Conjunctiven. Theilchen derselben auf dem Deckgläschen ausgestrichen und gefärbt liessen ganz vereinzelte und schlecht gefärbte, aber charakteristische Bacillen erkennen. Die Muskelimpfstellen waren ödematös und heiss anzufühlen. Bei dem schwarzen Kaninchen schwand die Chemosis nach Entfernung der Pseudomembran schnell, so dass am vierten Tage nur noch geringe Schwellung und Röthung vorhanden war; bei dem weissen Kaninchen hielt der Process zwei Tage länger an. Am siebenten Tage zeigten die Conjunctiven nur noch geringen Reizzustand, die Muskelimpfstellen leichte Verdickungen. Die Thiere befanden sich wieder wohl.

Mit der 6. Generation, Bacillus 1, wurde

1 weisses Kaninchen

auf der rechten Conjunctiva und am Rücken geimpft. Am folgenden Tage war die Conjunctiva stark geschwollen, mit einer weisslichen zähen Membran bedeckt; Muskelimpfstelle ödematös. Am sechsten Tage war der Process im Ablaufen begriffen.

Mit der 7. Generation, Bacillus 1, wurden

2 weisse Kaninchen

in die Trachea geimpft. Das eine starb am zweiten, das andere am dritten Tage unter den Erscheinungen von Dyspnoe. Der Sectionsbefund des ersten war identisch mit den früheren. Die Trachea mit einer Pseudomembran austapeziert, die Weichtheile um die Tracheotomiewunde ödematös; Tracheawunde aussen grauweisslich belegt. In Theilchen der Pseudomembran, welche auf dem Deckglas ausgestrichen waren, ganz vereinzelte gequollene Stäbchen. Bei dem zweiten waren die Erscheinungen an der äusseren Wunde ähnlich, nur war das hämorrhagische Oedem der Weichtheile am Halse erheblich stärker. Eine Pseudomembran war jedoch nicht vorhanden. Die Trachea war mit Schleim erfüllt, ihre Schleimhaut intensiv geröthet und von zahlreichen Ekchymosen durchsetzt. Die inneren Organe bei beiden Kaninchen boten bis auf einen starken Blutgehalt, namentlich der Nieren, nichts Besonderes.

Von der 10. Generation, Bacillus 1, wurde

1 schwarzes Kaninchen

in die Trachea geimpft. Am folgenden Tage hatte das Thier starke Athemnoth, welche einige Tage anhielt, dann aber verschwand. Weitere Störungen kamen nicht zur Beobachtung.

Von der 16. Generation, Bacillus 1, wurden

1 grosses und 1 kleines rehbraunes Kaninchen

in die Trachea geimpft. Während das grössere Kaninchen bis auf eine leichte ödematöse Schwellung der Tracheotomiewunde gesund blieb, erkrankte das kleinere am dritten Tage mit lebhafter Athemnoth, welche sich in den nächsten Tagen noch steigerte. Am siebenten Tage starb das Thier: Es fand sich eine Tracheïtis mit Hämorrhagien in der Schleimhaut; eine Pseudomembran nur auf der Schnittwunde der Trachea. Die Lungen waren stellenweise derb, braunroth; sonst fand sich nichts Besonderes. Auf Schnitten waren Bacillen nirgends nachweisbar.

Von der 25. Generation, Bacillus 1, wurden

1 graues Kaninchen und 1 gelbgraues Kaninchen

in die Trachea geimpft. Am zweiten Tage zeigten beide Kaninchen Athemnoth. Während diese bei dem ersten bald abnahm, steigerte sie sich bei dem zweiten derart, dass ich das Thier am achten Tage tödten liess. Vor der Trachea fand sich ein käsiger Abscess; die Muskeln daselbst waren speckig degenerirt. In der Trachea auf der Schnittwunde ein abziehbarer Belag. Weiter nach abwärts war die intensiv geröthete Trachea von grauweisslichen, mehr schleimigen Massen bedeckt. Der rechte Oberlappen der Lunge war pneumonisch. Im Ausstrich des Exsudates auf dem Deckgläschen Bacterien verschiedener Art; in Schnitten fand sich ein zellenreiches dünnes Exsudat auf dem Epithel, in demselben Bacterien ohne bestimmte Anordnung. An einer Stelle lag das Exsudat direct der zellig infiltrirten Schleimhaut auf. Hier fanden sich Haufen von Stäbchen am Grunde desselben. Innere Organe waren nicht verändert. Bei dem anderen Kaninchen stellte sich etwa 3 Wochen nach der Impfung wieder Athemnoth ein, auserdem zeigte es einen eigenthümlichen Gang. Es hüpfte nicht, sondern es kroch; es konnte keine Streckbewegungen mit den hinteren Extremitäten ausführen. Das Hintertheil erschien eingesunken zwischen den nach aussen gerichteten Knien. In der fünften Woche nach der Impfung wurde es getödtet: Vor der Trachea lag ein käsiger Abscess, welcher die Athemnoth bedingt hatte, in der Trachea etwas grauer, zäher Schleim. Die inneren Organe, namentlich Gehirn und Rückenmark, boten keine Veränderungen.

Von der 26. Generation, Bacillus 1, wurde eine Mischung der Stäbchen mit sterilisirtem Wasser hergestellt; von der weisslich trüben Flüssigkeit erhielten:

1 Kaninchen 1 Spritze, 1 Kaninchen 2 Spritzen

in eine Ohrvene injicirt. Beide Thiere blieben nach der Injection völlig munter. Sieben Tage nach derselben starb das erste Kaninchen an einer intercurrirenden Pneumonie. Bei dem zweiten wurden innerhalb der nächsten 7 Wochen Störungen seines Wohlbefindens nicht beobachtet.

Mit der 3. Generation, Bacillus 2, wurden

2 Kaninchen

in die Trachea geimpft. Das eine starb am zweiten, das andere am dritten Tage nach der Impfung. Bei dem ersten fand sich ein enormes Oedem der Weichtheile am Halse; auf der äusseren Wunde der Trachea ein dünner, schmutziggrauweisslicher Belag; in der Trachea selbst eine dicke Pseudomembran; in den inneren Organen bis auf eine starke Blutfüllung, namentlich der Nierengefässe, nichts Abnormes. Bei dem zweiten war der locale Befund am Halse der gleiche, in der Trachea fand sich jedoch keine Membran. Die Tracheaschleimhaut war intensiv geröthet, schwarzroth, von Ekchymosen durchsetzt. Nur auf den Impfwunden waren Stäbchen nachweisbar, im Oedem und in der Pseudomembran nicht.

Mit der 10. Generation, Bacillus 2, wurden

2 weisse Kaninchen

in die Trachea geimpft. Die Muskel- und Hautwunde blieb offen. Beide Thiere zeigten nur geringe locale Schwellungen und keine Störungen ihres Allgemeinbefindens.

Mit der 18. Generation, Bacillus 2, wurden

2 weisse Kaninchen

in die Trachea geimpft. Die Wunden wurden, wie oben angegeben, genäht. Ein Thier starb am zweiten, das andere am vierten Tage. Bei beiden zeigte sich die Umgebung der Tracheotomiewunde blutig serös durchtränkt; intensive Tracheitis, fibrinöse Beläge auf der Schnittwunde, und mehr schleimige Beläge bis zu den Bronchien, sowie Pneumonie der Oberlappen. In dem Exsudate und pneumonischen Safte verschiedenartige Bacterien, aber nur wenige den verimpften gleichende Stäbchen.

Nach den beiden letzten Versuchen scheint es, als ob der Verschluss der äusseren Wunden ein wesentliches Moment darstellt für die Entstehung der Tracheitis und für den tödtlichen Verlauf der Impfung.

Eine Injection von 1 resp. 2 Spritzen einer stark trüben Infusion der 19. Generation des Bacillus 2 in die Ohrvene zweier Kaninchen war ohne jede Wirkung. Das Resultat das gleiche wie in dem entsprechenden Versuch mit Bacillus 1.

Von der 6. Generation, Bacillus 3, wurden

2 Kaninchen

an der Cornea-Conjunctival-Grenze und in die Muskulatur eines Schenkels geimpft. Beide Kaninchen starben am 2. resp. 3. Tage. Bei beiden hatte sich am Tage nach der Impfung enorme Chemosis und Membranbildung eingestellt, am Schenkel mässig starke ödematöse Schwellung. Die Section ergab: Kaninchen I. Conjunctiva chemotisch, auf derselben eine weissliche fibrinöse Masse, welche abgezogen werden konnte. Im Ausstrich auf Deckgläschen vereinzelte, schlecht sich färbende, zum Theil deformirte Stäbchen. Die Impfstelle war am Schenkel mit einer grauweisslichen, zähen Masse bedeckt; in deren Umgebung kleine Blutaustretungen unter der Haut; Nieren wie besät mit rothen Pünktchen; Leber leicht parenchymatös; Trachealschleimhaut stark geröthet. Bei Kaninchen II. war der Befund ein identischer. Ausserdem war der Magen im Fundus erweicht, der Mageninhalt in die Bauchhöhle ergossen. Die Section fand unmittelbar post mortem statt, daher konnte die Erweichung keine postmortale Erscheinung sein. In der Magenwand fanden sich mehrere schwarze verschorfte Stellen.

Von der 9. Generation, Bacillus 3, wurden

2 Kaninchen

in die Trachea geimpft, und die Wunden durch Suturen vereinigt. Das eine Kaninchen starb am 5. Tage unter den Erscheinungen starker Dyspnoe. Auf der Muskelwunde ein grau-weisslicher Belag; die Muskulatur trüb, serös durchtränkt; Pseudomembran vom Kehlkopf bis zur Theilungsstelle der Bronchien reichend; Pneumonie beider Oberlappen; an den inneren Organen sonst nichts Auffallendes. Nur an den Impfstellen waren Bacillen nachweisbar. Das zweite Kaninchen zeigte keine Störungen seines Wohlbefindens.

Die Ergebnisse der Impfungen mit den Culturen der aus verschiedenen Quellen stammenden Bacillen stimmen im Wesentlichen überein.

Besonders auffallend ist die Bildung derbfibrinöser Häute auf den Conjunctival- und Trachealschleimhäuten der Mehrzahl der geimpften Thiere. Diese Membranbildung müssen wir auf Rechnung der Bacillen setzen, denn die operativen Eingriffe an sich bedingen nach unseren Erfahrungen derartige Veränderungen nicht. Aber auch andere, von diphtherischem Material herstammende Bacterien, genau in der gleichen Weise verimpft, haben nicht diese Wirkung.

Besonders interessant und wichtig für die vorliegende Frage dürfte ein Versuch sein, welcher angestellt war zu einer Zeit, als mir die Cultur der Stäbchen noch nicht gelungen war.

Von dem gelblich-weisslich fibrinösen Belage am Zungengrunde des Falles 10, in welchem die charakteristischen Stäbchen sich am Deckgläschen neben anderen Bacterien in reichlicher Zahl nachweisen liessen, rieb ich ein kleines Partikelchen in die scarificirte Cornea-Conjunctivalgrenze des rechten Auges eines Kaninchens ein. Ein anderes Partikelchen impfte ich in die Muskulatur des linken Oberschenkels. Schon am folgenden Tage war die Cornea an der Impfstelle getrübt, es zeigte sich eine lebhafte episclerale Injection, die Muskelwunde bot einen grauen pelzigen Belag. Am zweiten Tage war auf der Cornealgrenze eine dicke weissliche Pseudomembran vorhanden, welche sich in toto abziehen liess. In Theilchen derselben, welche am Deckglas ausgestrichen waren, fanden sich Mikrokokken und auch die Stäbchen. Es wurde eine Aussaat davon in Nährgelatine gemacht. Die Muskelwunde verbreitete einen üblen Geruch. Die Umgebung derselben war geschwollen. Am 3. Tage starb das Thier. Die Muskulatur des ganzen Oberschenkels war matschig, blutig-serös durchtränkt. Das interstitielle Muskelödem ging bis zum Knie und unter der Haut bis zum Fussgelenk herab. Die Cornea war leicht getrübt. Lunge und Milz normal, Nieren und Leber blutreich. Im Gewebe der Cornea, in den Blutgefässen der Leber und Nieren waren auf Schnitten Mikrokokken nachweisbar, ein Befund, welcher durchaus an die Oertel'schen Befunde erinnert. In der Muskelödemflüssigkeit fanden sich in grossen Mengen kurze dicke Stäbchen und Mikrokokken. Auch hiervon wurde eine Aussaat in Fleischwasser-Pepton-Gelatine gemacht. Nach einigen Tagen waren in den Culturen aus der Conjunctivalmembran Mikrokokken und Hefe, aus der Muskelflüssigkeit zahlreiche Colonien der kurzen, dicken Stäbchen und Mikrokokken gewachsen. Die Colonien der Stäbchen wuchsen

sehr üppig auch auf Kartoffeln; sie bildeten einen durchscheinenden grau-gelblichen Ueberzug auf denselben. Die Stäbchen, welche in der vom Zungengrunde des Kindes entnommenen Membran massenhaft vorhanden gewesen waren, waren nirgends gewachsen. Da ich nun wissen wollte, ob die eigenthümliche Membranbildung auf der Kaninchenconjunctiva durch eine der in den Culturen gewachsenen Bacterienarten resp. durch ein Gemisch derselben erzeugt werden konnte, und da ich zugleich sehen wollte, ob vielleicht nach der Impfung dieser Culturen auf die Trachealschleimhaut eine pseudomembranöse Tracheitis entstehen würde, so nahm ich folgende Impfungen vor:

Es wurde auf die Cornea und Conjunctiva, in die Muskulatur des rechten Hinterlaufes und in die Trachea geimpft je ein Kaninchen

mit einer Reincultur der kurzen, dicken Stäbchen,
mit einer Reincultur der Hefe,
mit einer Reincultur der Mikrokokken,
mit einer Mischung der Reinculturen der Stäbchen und der Hefe,
mit einer Mischung der Reinculturen der Stäbchen, der Hefe und der Mikrokokken.

Kein einziges der Thiere erkrankte; nach 5 Tagen waren die Cornea-Conjunctiva-Impfstellen kaum mehr erkennbar, die Muskelwunden geheilt, die Tracheotomiewunden geschlossen. Bei zwei Kaninchen entwickelten sich käsige Abscesse vor der Trachea, welche 10 Tage nach der Impfung keine Störungen hervorriefen.

Wie liess sich nun die Wirkungslosigkeit der Bacterien-Reinculturen mit der heftigen Impf-Wirkung des diphtherischen Materiales, aus welchem jene entstammten, in Einklang bringen? Die Erklärung bietet jetzt keine Schwierigkeiten mehr dar. In dem verimpften Materiale waren die uns beschäftigenden Stäbchen enthalten, deren eigenthümliche ödemerzeugende Wirkung wir zur Genüge kennen. In dem von diesen producirten Oedem hatten dann die drei gleichzeitig verimpften Bacterien der Fäulniss sich, wie in einer Nährlösung, üppig entwickelt. Die Mikrokokken hatten von dort aus sogar ihren Weg in die inneren Organe gefunden. In den bei Zimmertemperatur gehaltenen Culturen waren wohl die drei für die Erzeugung der Membranen unwesentlichen Bacterienarten gewachsen, nicht aber die eigentlichen Generatoren derselben, da diese, wie wir gesehen haben, zu ihrer Entwicklung einer höheren Temperatur bedürfen.

Da nun die Membranbildung auf die Verimpfung der Bacillen zurückgeführt werden muss, so könnte man erwarten, dass sich die Bacillen in derselben Anordnung in diesen unzweifelhaft von ihnen producirten Membranen finden würden, wie in den diphtherischen Membranen der Menschen. Dies ist jedoch nicht der Fall. In diesen Producten finden sich die Stäbchen entweder gar nicht oder nur ganz vereinzelt, jedenfalls nicht in der Anordnung und Menge, wie in den Schnitten der entsprechenden pseudomembranös belegten Organe der Menschen. Sie finden sich, wie beim Meerschweinchen, nur an den durch die Impfung verletzten Stellen der Schleimhäute. So erklärt es sich, dass die Membranbildung auf die Trachea beschränkt blieb, ein Weiterkriechen des Processes auf die Rachenschleimhäute in keinem Falle beobachtet wurde. In den inneren Organen fehlten die Bacillen gänzlich.

Trotz ihrer localen auf die Impfstellen beschränkten Entwickelung sehen wir nun aber, dass die Infection bisweilen zum Tode führte. Bei den nach den Trachea-Impfungen eintretenden Todesfällen lassen sich wohl die durch die Membranbildung bedingten mechanischen Verhältnisse als Todesursache anführen; bei den auf die Conjunctiva- und Muskel-Impfungen folgenden kann man jedoch nicht umhin, ebenso wie bei den Todesfällen der Meerschweinchen nach subcutaner Impfung, ein von den Bacillen in loco producirtes und von da aus in den Körper aufgenommenes chemisches Gift als causales Moment anzusehen. Im Blute scheint sich dasselbe nicht bilden zu können, da die Kaninchen, welchen grosse Dosen der Bacillen in die Blutbahnen injicirt worden waren, gesund blieben. Bemerkenswerth ist noch der Umstand, dass die Bacillen, während sie in den menschlichen Pseudomembranen und in den frischen Culturen sich leicht und ausserordentlich intensiv färben, in dem aus dem Kaninchenkörper stammenden Material die Farbe weniger gut annehmen. Da ausserdem mehrfach monströse Formen beobachtet wurden, ähnlich denjenigen, welche in der den Stäbchen

nur wenig zusagenden Nährgelatine vorkommen. so scheint es, dass der Kaninchenkörper im Allgemeinen einen für dieselben besonders günstigen Nährboden nicht darstellt.

Da in der Literatur mehrfach Fälle von Uebertragung der menschlichen Diphtherie auf Federvieh und umgekehrt berichtet werden, so war es von besonderem Interesse, die Einwirkung unserer Bacillen auch auf grössere Vögel — Tauben und Hühner — zu prüfen.

f) Tauben-Impfungen.

Von der 3. Generation, Bacillus 1, wurden

3 Tauben

unter der Zunge und am Gaumen geimpft; eine derselben, eine blaugraue Taube, auch an der Brust. Schon am folgenden Tage zeigten die Impfstiche einen gelblichen Belag, welcher in den nächsten sich über den Boden der Schnabelhöhle ausbreitete. Bei einer Taube wurde das Gewebe unterhalb der Zunge mit einer gelblichen Masse starr infiltrirt, so dass dem Thiere die Nahrungsaufnahme ausserordentlich erschwert war. Unter zunehmender Mattigkeit und Abmagerung starb dieselbe 11 Tage nach der Impfung. Ausser der localen Affection, in welcher dichte Massen sich nur undeutlich färbender Stäbchen, umgeben von necrotischem Gewebe, nachgewiesen werden konnten, fanden sich keine Veränderungen. Bei der 2. Taube stiess sich der Belag bald ab, das Thier blieb fernerhin gesund. Bei der 3. überzog sich der Gaumen von den Impfstichen aus mit gelblich trockenem, lose aufliegendem Belag, während an der Brust gelbliche Massen durch die Haut durchschimmerten. Auch bei dieser Taube stiess sich der Belag gegen den 8. Tag ab, die Veränderungen an der Brust gingen zurück, das Thier erholte sich vollkommen.

Die Tauben sind für Versuche, bei welchen es darauf ankommt, die Kehlkopf- oder die Trachea-Schleimhaut zu inficiren, besonders geeignet. Wenn man den Schnabel öffnet, so gelingt es leicht, durch den Kehlkopfseingang einen Platindraht oder eine Spritze in das Kehlkopfinnere einzuführen, und auf diese Weise Culturen bis tief in die Trachea einzubringen. Es wurde deshalb, um zu sehen, ob nach Einbringung der Stäbchen in die Luftwege auch ohne Schleimhautverletzung sich Beläge entwickeln würden, von der 13. Generation, Bacillus 1, soviel, wie an einem Platindraht haften blieb,

einer Taube

von oben her in die Trachea eingestrichen und durch Hin- und Herschieben des Drahtes auf der Schleimhaut vertheilt. Die Taube erkrankte nicht. Derselben Taube wurde ein geringes Quantum der 15. Generation, Bacillus 1, durch eine Tracheotomiewunde in die Trachea eingestrichen. Schon in den nächsten Tagen zeigte sich neben erheblicher Schwellung der Weichtheile am Halse ein gelblicher Belag auf dem Kehlkopfeingang, Athemnoth und Ausfluss aus den Nasenlöchern. Am 7. Tage starb das Thier: Die Tracheotomiewunde, Kehlkopfinneres, Kehlkopfeingang und Gaumen zeigten sich mit gelben, fibrinösen, nur lose aufliegenden Membranen bedeckt; die inneren Organe waren frei. In den Belägen fanden sich Bacterien verschiedener Art, unter ihnen auch Stäbchen, ähnlich den eingeimpften, jedoch nicht in der beim Menschen beobachteten typischen Anordnung.

Derselbe Versuch wurde mit einer Cultur des Bacillus 3 wiederholt. Von der 7. Generation, Bacillus 3, wurde ein nicht unerhebliches Quantum

einer hellblauen Taube

von oben her in die Trachea eingeführt. Die Taube blieb gesund. Derselben Taube wurde von der 9. Generation, Bacillus 3, eine etwa gleiche Menge durch eine Tracheotomiewunde eingestrichen. In den nächsten Tagen zeigte sich eine ödematöse Anschwellung der Umgebung der Tracheotomiewunde, ein gelber fibrinöser Belag auf dem Kehlkopfeingange, und erhebliche Athemnoth. Am Ende der ersten Woche stiess sich der Belag ab, die Athemnoth verminderte sich jedoch wenig; 14 Tage nach der Impfung lag die Taube todt im Käfig. Bei der Section fand sich unter der Haut, auf der Trachea aufliegend, eine über haselnussgrosse festweiche Masse, in welcher grosse Mengen sich schlecht färbender kurzer Stäbchen vorhanden waren.

Ausser einzelnen verdichteten Partien in den Lungen fanden sich keine Veränderungen in den inneren Organen. Namentlich waren die letzteren frei von Bacterien.

Von der 6. Generation, Bacillus 3, wurde

eine blaugraue Taube

nach vorausgeschickter Tracheotomie in die Trachea geimpft. Am zweiten Tage zeigte sich gelblicher Belag auf dem Kehlkopfeingang, und die Umgebung der Wunde infiltrirt. Bereits am vierten Tage wurde die Taube todt gefunden. Der Kehlkopfeingang sowie die ganze Trachea bis zu den Bronchien herab war von einem gelben, leicht ablösbaren Belag bedeckt; der Leberüberzug war staubig getrübt; sonst war nichts Besonderes zu constatiren. In der Membran fanden sich auf Schnitten vorwiegend kurze Stäbchen neben Mikrokokken und grösseren Bacillen regellos eingebettet. Auf den Rändern der Wunde und in den Muskelinterstitien lagen dichte Haufen von Stäbchen.

Endlich wurde geimpft:

mit der 30. Generation des Bacillus 1, mit der 23. Generation des Bacillus 2, mit der 12. Generation des Bacillus 3, mit der 5. Generation des Bacillus 4, mit der 5. Generation des Bacillus 5

je eine Taube an verschiedenen Stellen der Schnabelhöhle und unter die Haut an der Brust. Bei allen Tauben entwickelten sich auf den Impfstichen am Schnabel gelbliche Beläge, welche jedoch auf die Impfstellen beschränkt blieben. Nur bei der mit Bacillus 3 geimpften Taube machte der Belag in den Schnabelecken Fortschritte: es bildeten sich daselbst tiefe, gelblich belegte Ulcera, welche nur langsam, im Verlaufe von 14 Tagen, heilten. Nach den Impfungen an der Brust entwickelten sich bei allen Tauben gelbe, durch die Haut durchscheinende Exsudationen, umgeben von hämorrhagischem Oedem. Letzteres ging in ca. 12 Tagen zurück. Bei zwei Tauben, Taube 1 und 3, kam es zur Abstossung eines necrotisch gewordenen Stückes der Haut und der oberflächlichsten Schicht des Brustmuskels von ca. 3 cm Länge und 2 cm Breite, bei den anderen schimmerten noch mehrere Wochen lang gelbliche Exsudatmassen durch die Haut hindurch.

g) Bei den Hühnern

waren die Impfwirkungen sehr ähnlich denen bei den Tauben.

Mit der 4. Generation, Bacillus 1, wurden

3 junge schwarze Hühnchen (sogenannte Tscherkessen)

unter der Zunge und am Gaumen geimpft. Bei einem Thiere entwickelte sich ein erbsengrosser gelbweisslicher Belag auf der Impfstelle unter der Zunge, bei dem zweiten nur ein ganz geringes Exsudat an derselben Stelle. Bei dem dritten zeigten sich keine Veränderungen an den Impfstellen. Die Beläge verschwanden im Verlaufe von 5 Tagen.

Von der 7. Generation, Bacillus 1, wurde zweien von diesen selben Hühnchen ein geringes Quantum nach vorausgeschickter Tracheotomie in die Trachea eingestrichen. Schon am folgenden Tage zeigte sich deutliche Schwellung der Wunden und starke Dyspnoe. Der Tod des einen erfolgte am 2., der des anderen am 3. Tage.

Bei dem ersten fand sich ausser einer ödematösen Durchtränkung der Weichtheile und einem graugeblichem Belage der Wunde eine dicke, zähe, gelbe, vom Kehlkopfeingange bis tief in die Trachea herabreichende, fibrinöse Pseudomembran; im untersten Theile der Trachea eine dicke, fest anhaftende Membraninsel. Die inneren Organe waren frei. Bei dem zweiten war der Befund ähnlich: eine über 1 mm dicke, gelbe Pseudomembran reichte vom Kehlkopfeingange 10 cm weit in die Trachea herab. Auch bei diesem war die Umgebung der Tracheotomiewunde serös infiltrirt. Auf Schnitten der Schleimhaut fanden sich enorm erweiterte und gefüllte Blutgefässe, zahlreiche Hämorrhagien und Anhäufung von Kernen in der Schleimhautgrenze. Die Membran bestand vorwiegend aus Fibrin und eingestreuten Zellen, enthielt jedoch keine Bacterien; in den infiltrirten Muskeln lagen lange Züge von Bacterien, von unregelmässiger, länglich ovaler Form, welche an die eigenthümlich veränderten Bacillen in den Brustmuskeln der kleinen Vögel erinnerten.

Von der 15. Generation, Bacillus 1, wurde

einer Henne

eine linsengrosse Menge von oben in die Trachea eingestrichen;

einer anderen Henne

dasselbe Quantum in die eröffnete Trachea. Die erste Henne blieb gesund; bei der zweiten entwickelte sich ein locales Oedem. Nach einigen Tagen stellte sich starke Schleimabsonderung ein in der Trachea und im Rachen. und Ausfluss aus den Nasenlöchern; dabei war die Henne augenscheinlich sehr krank. Nach ca. 8 Tagen liess die Absonderung nach, das Thier erholte sich, doch gingen demselben die Federn stark aus; andere Erscheinungen traten weiterhin nicht auf.

Von der 25. Generation, Bacillus 1, wurden

1 Hahn und 1 Huhn

in die eröffnete Trachea geimpft. Der Hahn zeigte nur mässig starke locale Infiltration und geringe Schleimabsonderung von Seiten der Trachea; das Huhn erkrankte schwer und ging am 7. Tage zu Grunde. Bei der Section fand sich unter der Haut der Trachea aufliegend eine etwa haselnussgrosse, gelbliche, fibrinöse Masse, gelber Belag auf der Trachealwunde und starkes Lungenödem. In dieser eigenthümlichen, gelblichen, abgegrenzten Exsudatmasse fanden sich verschiedene Arten von Bacterien, vorwiegend schlecht sich färbende Stäbchen.

Von den Culturen aus anderen Fällen habe ich nun noch verschiedene Generationen des Bacillus 2 auf Hühner verimpft.

Von der 9. Generation, Bacillus 2, wurden

2 Hühner

in die eröffnete Trachea geimpft.

Das eine Thier zeigte nur geringe locale Anschwellung, keine Störungen von Seiten des Respirationsapparates. Bei dem anderen trat ein enormes Oedem um die Tracheotomiewunde herum auf, am 4. Tage zeigte sich der Kehlkopfeingang ganz verschwollen und weisslich belegt, am 5. Tage stiess sich der Belag ab, die Schwellung blieb jedoch bestehen, am 6. Tage ging das Thier suffocatorisch zu Grunde. Die Section ergab ein starkes Glottisödem und seröse Durchtränkung der Weichtheile. An der Impfstelle lagen Haufen von Bacillen. Pseudomembranen fehlten.

Von der 18 Generation, Bacillus 2, endlich wurden

2 Hühner

in die eröffnete Trachea geimpft. Bei dem einen entwickelte sich ein ausgedehntes Emphysem des Halses, welches nach mehrfachem Punctiren zurückging; bei dem zweiten stellte sich starke Schleimabsonderung in den Luftwegen und eine Schwellung des Kehlkopfeinganges ein. Zwei Tage nach der Impfung erfolgte der Tod. Unter der Haut lag auf der Trachea eine 3 cm lange, 1 cm breite, gelbe, weiche Masse, fast nur aus Bacterien bestehend; in der Trachea eine 6 cm weit nach abwärts reichende, gelbe, fibrinöse Auflagerung. Beide Infraorbitalzellen waren mit gelben, festen Massen erfüllt, die Nieren dunkelbraunroth, die Kloakenschleimhaut intensiv geröthet.

Die Impfungen mit den Culturen des Bacillus 2 hatten kein so prägnantes Resultat, wie die mit den Culturen des Bacillus 1. Vielleicht ist Alter und Rasse der Hühner Ursache der Differenz. Während in den ersten Versuchen fast ausschliesslich ganz junge Thiere von edler Rasse verwandt werden konnten, kamen bei den letzteren ziemlich ausgewachsene Exemplare unseres gewöhnlichen Huhnes zur Verwendung, da junge Hühnchen edler Rasse nicht zu beschaffen waren. Vielleicht trägt aber auch an den negativen Ergebnissen einzelner Tracheaimpfungen die Impfmethode die Schuld. Die Tracheotomie wurde so vorgenommen, dass der Kopf des Huhnes zurückgebogen und ein Hautschnitt auf die durchschimmernde Trachea geführt wurde. Die Trachea wurde alsdann fixirt und durch einen Schnitt quer durchtrennt. Die so hergestellte Wunde klaffte sehr weit, das Impfmaterial konnte daher, ohne mit den Wundrändern in Berührung zu kommen, eingestrichen werden. In den ersten Versuchen wurde die Trachea durch einen Längsschnitt eröffnet, welcher bedeutend weniger klaffte, sodass bei Einführung der mit der Cultur beladenen Platinnadel nicht unerhebliche Mengen an den Rändern haften blieben.

Im Allgemeinen ergiebt sich aus den vorstehenden Versuchen, dass Hühner und Tauben

auch nicht annähernd die Empfänglichkeit für die Bacillen besitzen, wie kleinere Vögel: Zeisige, Sperlinge, Kanarienvögel.

Ich halte es für geboten, an dieser Stelle der Beobachtungen Erwähnung zu thun, welche ich an zwei Tauben und einem Hahn gemacht habe.

Bei der einen, mit der 3. Generation des Bacillus 1 geimpften Taube machte sich etwa 4 Wochen nach der Impfung eine gewisse Schwäche in den Beinen bemerkbar. Die Taube sass viel am Boden des sehr geräumigen Käfigs. Scheuchte man sie auf, so zeigte sich, dass sie auch nicht recht fliegen konnte. Innerhalb weniger Tage verschlimmerten sich diese Erscheinungen derart, dass sie weder stehen, noch sitzen, noch fliegen konnte, sondern vollkommen hülflos am Boden lag. Nur durch schwache Flügelschläge vermochte sie sich auf der Erde etwas vorwärts zu schieben. Dabei war ihre Fresslust eine gute. Anschwellungen der Gelenke waren nicht erkennbar, ebensowenig rachitische Erscheinungen. Nachdem dieser lähmungsartige Zustand ca. 14 Tage angedauert hatte, begann sich eine deutliche Besserung zu zeigen. Die Taube konnte wieder sitzen, nach einigen Tagen konnte sie wieder laufen, dann ca. $1\frac{1}{2}$ Fuss hoch fliegen, die in $2\frac{1}{2}$ Fuss Höhe angebrachte Stange jedoch nicht erreichen. Nach ferneren 8 Tagen war sie wieder vollkommen gesund und im Besitz ihrer vollen Flugkraft.

Das Thier war mit einer Reincultur von Stäbchen, welche von einem an Diphtherie verstorbenen Kinde herstammten, geimpft. Es war nach dieser Impfung mit deutlichen Belägen in der Schnabelhöhle erkrankt. Vier Wochen nach der Impfung hatten sich Lähmungserscheinungen der Extremitäten eingestellt, welche nach ferneren drei Wochen vollkommen wieder zurückgingen — mithin nach Auftreten und Verlauf den beim Menschen beobachteten diphtherischen Lähmungen glichen —. Man konnte daher, ohne den Thatsachen Gewalt anzuthun, die eigenthümlichen Motilitätsstörungen der Taube als diphtherische Lähmung auffassen.

Meine Neigung zu dieser Auffassung wurde noch bestärkt durch eine andere, bald darauf an einem Hahn gemachte Beobachtung. Der mit der 25. Generation des Bacillus 1 in der Trachea geimpfte Hahn, welcher nach der Impfung nur eine locale Infiltration der Impfwunde, sowie einen Catarrh der Luftwege gezeigt hatte, fiel in der 4. Woche nach der Impfung durch ein eigenthümliches Verhalten auf. Er sass meist still mit herabhängenden Schwanzfedern da. Nach und nach entwickelte sich folgender Zustand. Wenn der Hahn stand, so hielt er die Beine breit gespreizt. Aber trotzdem stand er nicht ganz sicher: man sah, wie sich die auf der Erde aufliegenden Zehen hoben und senkten, wie wenn er Mühe hätte, das Gleichgewicht zu erhalten. Beim Laufen stolperte er häufig, dabei setzte er die Beine wie ein Tabischer. Auf eine Stange gesetzt, schwankte er bald nach vorn, bald nach hinten, wie Jemand, der auf einem Schwebebaum gehend, das Gleichgewicht verliert. Er legte sich mit der Brust auf die Stange und nahm die Flügel als Stützen zur Hülfe, trotz alledem fiel er nach kurzer Zeit von der Stange herab. Zu fliegen vermochte er nicht. Bei der Untersuchung der Beinknochen und -Gelenke fanden sich keine Abnormitäten irgend welcher Art. Der Zustand dauerte etwa 6 Wochen an, besserte sich nicht, ja schien sich eher zu verschlimmern. Beschreibungen derartiger Zustände bei Hühnern fand ich in den Lehrbüchern nicht. Ich glaubte daher, eine diphtherische Parese, entstanden nach der Impfung mit den Stäbchen, vor mir zu haben. Da ich nun ausserdem noch bei einem mit der 25. Generation des Bacillus 1 geimpften Kaninchen lähmungsartige Schwäche in den hinteren Extremitäten ohne anatomischen Befund constatirt hatte, so schienen über die Natur der bei allen drei Thieren beobachteten Störungen Zweifel kaum mehr möglich.

Die Taube impfte ich, nachdem ich mich durch längere Beobachtung von ihrem vollkommenen Wohlsein überzeugt hatte, noch einmal mit der 30. Generation des Bacillus 1 am Schnabel und an der Brust. Zwei Impfstiche im Schnabel zeigten gelblichen Belag; an der Brust bildeten sich gelbliche, durch die Haut durchschimmernde Exsudatknoten. Die Impfstellen verheilten bald. Circa 2 Wochen nach dieser zweiten Impfung kehrten die nach der ersten Impfung beobachteten Motilitätsstörungen wieder. Die Taube lag wie bei der ersten Erkrankung am Boden des Käfigs und konnte sich nur wenig mit den Flügeln vorwärts schieben. Am 23. Tage wurde sie Morgens todt gefunden.

Die Section ergab nun ein sehr überraschendes Resultat. Nachdem sämmtliche Federn entfernt waren — sie gingen an den Beinen bis zu den Zehen herab — schimmerten die Gelenke weisslich durch die Haut hindurch. Bei der Untersuchung fanden sich in der Umgebung derselben, namentlich in den an den Gelenken vorbeiziehenden Sehnenscheiden weissliche Massen, welche am Deckgläschen ausgestrichen und mit Methylenblau gefärbt eine weinrothe Färbung und krystallinische Structur zeigten. Dieselben Massen fanden sich auch in den Gelenken, ebenso im Herzbeutel, in der Umgebung der Herzgefässe, besonders reichlich aber in den blassen stark vergrösserten Nieren. Die Murexidprobe ergab, dass die mit Methylenblau sich roth färbende Masse Harnsäure war. Als Todesursache fand sich eine doppelseitige Pneumonie. Jetzt erklärten sich die Erscheinungen in einfachster Weise. Das Thier hatte wahrscheinlich auch nach der ersten Impfung an einer heftigen Arthritis urica gelitten, welche nach einiger Zeit wieder verschwunden und nach der zweiten Impfung wiedergekehrt war. Vielleicht wäre auch dieses Mal der Anfall vorübergegangen, wenn nicht eine intercurrente Pneumonie den Tod herbeigeführt hätte. Ob die Impfungen irgend welchen Einfluss auf die Entstehung der Harnsäureablagerungen gehabt haben, lässt sich nicht sagen — jedenfalls war von diphtherischen Lähmungen keine Rede. Interessant ist die bei dieser Gelegenheit gemachte Beobachtung, dass sich die Harnsäurecrystalle mit Methylenblau roth färben. Die Reaction scheint ziemlich empfindlich zu sein, da die geringsten Anhäufungen von Harnsäure z. B. in Schnitten der Niere sich als rothe Fleckchen markirten.

Nach dieser Erfahrung wurde der Hahn getödtet. Bei diesem zeigte sich ein anderer merkwürdiger Befund: die gesammte Rumpfmuskulatur war atrophisch, das Brustbein und die Rippen waren verbogen, die Rippenknorpel an den Verbindungsstellen mit den Rippen kugelig angeschwollen, die Wirbelsäule so weich, dass man sie mit dem Messer schneiden konnte: der Hahn litt an einer exquisiten Rachitis der Rumpfknochengebilde, während die Arm- und Beinknochen noch ganz intact waren — ein Befund, welcher alle an dem Thier beobachteten Störungen auf das einfachste erklärt.

Kurze Zeit nach dieser Section erkrankte noch eine zweite Taube, welche mit der 12. Generation, Bacillus 3, geimpft war, unter nahezu gleichen Erscheinungen, wie die erste. Die Taube fiel in der 5. Woche nach der Impfung auf durch ihr Unvermögen, sich auf der Sitzstange zu halten. Nach weiteren 8 Tagen konnte sie weder fliegen, noch laufen. Bei derartigen Versuchen fiel sie nach vorn auf die Brust oder auf eine Seite. Eine geringe Vorwärtsbewegung war ihr jedoch noch möglich mit Hülfe der ausgebreiteten Flügel. Nachdem der Zustand, ohne sich zu bessern, 14 Tage angedauert hatte, wurde sie mit Chloroform getödtet. Die Gelenke erwiesen sich vollkommen intact, ebenso das Knochengerüst und die Muskulatur des Rumpfes und der Extremitäten. Bei der Eröffnung des Wirbelcanals fand sich dagegen in der Gegend des letzten Rückenwirbels ein etwa erbsengrosses Myxom, welches das Rückenmark zusammendrückte. Die Lähmungen der Beine fanden so eine genügende Erklärung; die Behinderung des Flugvermögens dürfte wohl als eine Folge der Lähmungen der Beine anzusehen sein, da die Vögel, um Auffliegen zu können, sich zuvor erst aufrichten müssen.

Also auch in diesem Falle war der anatomische Befund ein derartiger, dass die Annahme einer diphtherischen Lähmung unzulässig erschien.

Ich glaubte diese Beobachtungen mittheilen zu müssen, um anderen Experimentatoren Enttäuschungen zu ersparen.

Es bleiben mir nun noch zwei Versuche zu beschreiben, welche ich an

h) Affen

angestellt habe.

Einem langgeschwänzten Java-Affen wurde mit einer scharfen Bürste, welche mit einer Cultur der 9. Generation, Bacillus 3, dick bestrichen war, die hintere Partie des Rachens bis zum Wundwerden gebürstet. Bei der Untersuchung am nächsten Tage zeigte sich auf der

rechten hinteren Gaumenseite eine über groschengrosse Erosion mit graugelblichem Grunde. Dieselbe heilte innerhalb weniger Tage, ohne dass sich eine Diphtherie entwickelte.

Von der 13. Generation, Bacillus 3, wurde derselbe Affe auf der rechten Conjunctiva und unter die Haut der linken Achselhöhle geimpft. Die Conjunctiva bot nur eine geringe, schnell vorübergehende Schwellung, dagegen entwickelte sich unter dem Arm eine ausgedehnte ödematöse Infiltration, begleitet von einer Anschwellung der Achseldrüsen. Das Thier war sehr krank, hatte jedoch kein Fieber. Die Anschwellung begrenzte sich nach etwa einer Woche, und es stiess sich ein Stück Haut necrotisch ab, in ähnlicher Weise wie bei den Tauben.

Aus dem negativen Ergebniss des ersten Versuches lassen sich Schlüsse wohl kaum ziehen, da es fraglich ist, ob die Affen überhaupt für die Diphtherie empfänglich sind; wenigstens ist über Erkrankungen von Affen an dieser Infectionskrankheit in zoologischen Gärten bisher nicht berichtet worden. In der Literatur habe ich nur einen einzigen Fall beschrieben gefunden, und dieser betraf einen anthropoiden Affen, einen Schimpansen.

Nach der Beschreibung, welche Hilgendorf und Paulicki im Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften, 1869, No. 47, veröffentlicht haben, kann man auch in diesem Falle noch Zweifel darüber hegen, ob der im Hamburger Zoologischen Garten erkrankte Schimpanse auch wirklich der echten Diphtherie erlegen ist. Nehmen wir an, der Schimpanse in Hamburg sei an echter Diphtherie erkrankt und gestorben, so ist damit durchaus noch nicht bewiesen, dass alle Affenarten für Diphtherie empfänglich sind. Die anthropoiden Affen sind ja wesentlich anders constituirt, wie die anderen Affenarten. Versuche an anthropoiden Affen anzustellen verbietet sich aus naheliegenden Gründen.

In den bisher betrachteten Versuchen hat es sich bis auf einzelne Ausnahmen um Uebertragungsmodi der Stäbchen gehandelt, welche der natürlichen Infection nicht entsprechen: um Einführung der Bacillen in den Thierkörper mittels Haut- und Scheinhaut-Verletzungen. Es wäre nun noch festzustellen, wie sich die Thiere gegenüber der Uebertragung der Stäbchen auf unverletzte Schleimhäute verhalten. Wir haben bereits gesehen, dass Tauben und Hühner nach Einführung von Culturen sogar in das Kehlkopfinnere ohne gleichzeitige Schleimhautverletzungen nicht erkrankten.

Um zu sehen, ob vielleicht durch Inhalirenlassen von Reinculturen Infectionen irgend einer Thierart herbeizuführen wären, wurde folgender Versuch angestellt:

Von der 6. Generation, Bacillus 3, welche sich bei den Meerschweinchen-Impfungen als besonders virulent erwiesen hatte, wurde ein reichliches Quantum in Wasser suspendirt, so dass die Flüssigkeit stark trübe war und unzählige Bacillen enthielt. Von dieser Flüssigkeit wurden ca. 300 ccm mit einem Hand-Spray fein zerstäubt in einer Kiste von ca. 1 m Länge und 0,5 m Höhe und Breite. In derselben befanden sich:

3 ca. $\frac{1}{2}$ Jahr alte Hühner, 3 Tauben, 3 Kaninchen, 3 Meerschweinchen

nebst dem für mehrere Tage ausreichenden Futter und einer Streu aus Heu und Stroh. 150 ccm derselben Flüssigkeit wurden in einen cylindrischen Behälter von 0,75 m Höhe und 0,5 m Durchmesser hinein zerstäubt, in welchem sich ein Affe befand. Die Thiere hatten also einmal Gelegenheit sich durch Inhalation zu inficiren, dann aber auch durch Aufnahme des mit den Bacillen bedeckten Futters — kein einziges der Thiere erkrankte.

Wiederholentlich wurden Kaninchen und Meerschweinchen Culturen aus den verschiedenen Fällen, und zwar recht erhebliche Dosen derselben, auf die unverletzten Conjunctival-, Maul- und Rachenschleimhäute aufgestrichen, — eine Infection wurde niemals erzielt.

Ebenso blieben Impfungen auf die Vaginalschleimhaut von Kaninchen ohne Wirkung. Positive Resultate erhielt ich jedoch bei der Impfung auf die Vaginalschleimhaut von Meerschweinchen. Bei den Meerschweinchen, auch bei tragenden Thieren, ist der Introitus vaginae verschlossen in der Weise, dass vom Damm aus sich eine Hautfalte, der Rand der hinteren Scheidenwand, über das Orificium hinüberschiebt und dicht unterhalb der Harnröhrenöffnung anlegt. Diese Hautfalte ist verklebt mit der Stelle, an welcher sie anliegt, lässt sich jedoch

leicht abheben. Eine Verletzung der Schleimhaut selbst wird durch diese Manipulation nicht gesetzt, sondern nur eine ganz oberflächliche, makroskopisch kaum erkennbare Epithelläsion.

Von der 9. Generation, Bacillus 6, wurden etwas über stecknadelkopfgrosse Mengen

2 jungen, ca. 4 Wochen alten, und 3 älteren Meerschweinchen in die

Vagina mit einer Platindrahtöse eingestrichen, zur Controle dann

1 altes Meerschweinchen unter die Bauchhaut geimpft.

Nach 2 Tagen starb das Controlthier unter den oben geschilderten Erscheinungen und eines der jungen Meerschweinchen. Bei der Section des letzteren fand sich ein hämorrhagisches Oedem in der Umgebung der Vulva, welches sich in die Schenkelbeugen, und von dort nach aufwärts bis in die Achselhöhlen erstreckte Die Vulva bot einen weisslich graugelblichen Belag dar, die ganze Vaginalschleimhaut war schwarzroth, von Hämorrhagien durchsetzt; Hämorrhagien fanden sich auch in den geschwollenen Leistendrüsen und unter der Haut der Bauchdecken. Die inneren Organe waren intact. Nieren und Nebennieren waren mit Blut überfüllt.

Bei dem zweiten jungen Meerschweinchen und bei den 3 älteren waren die Vulvae mehr weniger heftig entzündet, von einem grauen pseudomembranösen Exsudate bedeckt. Am dritten Tage wurden die beiden am schwersten erkrankten älteren Meerschweinchen getödtet. Bei dem einen war der Introitus vaginae intensiv hämorrhagisch entzündet, grauweisslich belegt, die Vagina selbst frei. Die Labien waren von einem hämorrhagischen Oedem durchtränkt, welches sich bis in die Schenkelbeugen erstreckte, daselbst die Drüsen geschwollen, von Hämorrhagien durchsetzt — innere Organe frei. In Schnitten durch die erkrankte Vulva zeigte sich das Epithel durch eine enorme Kernwucherung zerstört. Der graue Belag bestand fast nur aus Zellen, deren Anhäufung sich tief in das Schleimhautgewebe hineinerstreckte. Letzteres war von zahllosen extravasirten Blutkörperchen durchsetzt, die Blutgefässe waren strotzend gefüllt.

Weder in dem Belag, noch in der Kerninfiltration, noch in den hämorrhagisch entzündeten Leistendrüsen waren Bacillen aufzufinden. Bei dem anderen Meerschweinchen war nur der Introitus vaginae diphtheritisch afficirt. Auf Schnitten ergab sich ein ganz identischer Befund: massenhafte Kernwucherung in den obersten Schleimhautschichten, Extravasation von rothen Blutkörperchen im Gewebe — keine Spur von den Bacillen zu entdecken.

Bei dem jungen und älteren überlebenden Meerschweinchen war der Belag am 4. Tage verschwunden — die Thiere beleckten fortwährend die erkrankten Theile — am 5. Tage bestand nur noch eine seröse Secretion aus der gerötheten Schleimhaut, am 7. Tage war der Befund ein vollkommen normaler.

Das Ergebniss dieses Versuches war ein so eigenartiges, dass es mir nothwendig erschien, einige Controlversuche anzustellen.

Um zunächst die Unschädlichkeit der Eröffnung der Scheide und der Einführung eines stumpfen Instrumentes in dieselbe darzuthun, wurde bei

6 Meerschweinchen, 3 älteren und 3 jüngeren,

die unterhalb der Harnröhrenmündung anliegende Hautfalte zurückgezogen und in die eröffnete Vagina ein Glasstab eingeführt. Am nächsten Tage markirte sich die Verschluss-Linie deutlich. Der oberhalb derselben gelegene Theil der Vulva war mehr weisslich wegen seiner dickeren Epitheldecke, der unterhalb gelegene mehr röthlich, schleimhautähnlich. Irgend welche Exsudationen oder gar Beläge traten bei keinem Thiere auf.

Darauf wurden

4 nahezu ausgewachsenen Meerschweinchen

mit einem abgeschmolzenen Glasstabe Theile der 10. Generation, Bacillus 6, in die eröffneten Scheiden eingestrichen. Bei 3 von ihnen waren nun am 2. Tage wiederum erhebliche Veränderungen zu constatiren: grauweisse Pseudomembranen auf der intensiv gerötheten und geschwollenen Schleimhaut des Scheideneinganges; bei dem 4. bestand nur eine mässige Röthung und leichte seröse Transsudation. Das am schwersten erkrankte Meerschweinchen 1 wurde am dritten Tage getödtet. Bei der Section ergab sich, dass der Process nur auf die Vulva beschränkt war. Nach der Härtung in Alkohol wurden Schnitte dieser Theile untersucht. Der Befund war genau identisch mit

den bereits geschilderten: massenhafte Kernwucherung an Stelle des Epithels, tief hineingehend in die Mucosa, Gefässfüllung und Extravasation rother Blutkörperchen im Gewebe, nirgends Bacillen nachweisbar.

Bei den Meerschweinchen 2 und 3 nahm die Schwellung am 3. und 4. Tage noch zu; stellenweise stiess sich der Belag ab, einen Substanzverlust zurücklassend, dessen braunrother Grund von einer grauen Masse schleierartig überzogen erschien. Beide Thiere waren augenscheinlich krank, wie man an ihrer geringeren Beweglichkeit und dem gesträubten Haar erkennen konnte. Am 6. Tage waren Beläge nicht mehr vorhanden. Bei Meerschweinchen 2 machte die Heilung rasche Fortschritte, während bei Meerschweinchen 3 ein auf der rechten Seite der Vulva zurückgebliebener Substanzverlust 8 Tage zu seiner Heilung bedurfte. Meerschweinchen 4 zeigte nur am 3. Tage einen geringen grauen Belag, welcher bereits am 4. Tage wieder verschwunden war. Bei keinem der Meerschweinchen wurde die Vagina selbst in Mitleidenschaft gezogen, obwohl Bacillen tief in dieselbe eingeführt waren. Das nach der Impfung in die Vagina gestorbene junge Meerschweinchen aus dem ersten Versuche bot zwar eine hämorrhagische Scheidenentzündung, doch bestand nur eine schwere Veränderung der Schleimhautgefässe, nicht aber der Schleimhautoberfläche; wahrscheinlich war also das schädliche Agens nicht von der Vagina, sondern von der Vulva her eingedrungen und durch die Lymphbahnen weiter geführt. Die kleinen bei der Eröffnung der Vagina entstehenden Läsionen der Vulva schienen demnach das wesentliche Moment für die Erkrankung zu sein.

Um darüber Gewissheit zu erhalten, wurden den 6 Meerschweinchen, welchen die Scheide eröffnet war, eine Woche später, nachdem die vorhanden gewesenen, oberflächlichen Continuitätstrennungen sicher verheilt waren, Theile der 11. Generation, Bacillus 6, in den Scheideneingang und in die Scheide selbst eingestrichen. Bei den 3 älteren Meerschweinchen traten Veränderungen irgend welcher Art nicht ein, wohl aber bei den 3 jungen Thierchen. Bei zwei derselben fand sich am zweiten Tag ein etwas über stecknadelkopfgrosser, prominirender Belag am Introitus vaginae; bei dem dritten eine sehr viel grössere, die linke Seite der Vulva und einen Theil der rechten Seite einnehmende, gelblich weissliche Pseudomembran. Das darunter gelegene Gewebe war stark geröthet und geschwollen, das Thier augenscheinlich krank. Es wurde durch Chloroform getödtet. Bei der Section zeigten sich die Labien von Blutungen durchsetzt, ödematös; geringes Oedem in den Schenkelbeugen; leichter Erguss in beiden Pleurahöhlen. Von den erkrankten Stellen wurden mit dem Gefriermicrotom Schnitte angefertigt und diese mit der kalihaltigen Methylenblaulösung gefärbt. Es bot sich dasselbe Bild, wie in den früheren Fällen: Dichte Kerninfiltration der obersten Schleimhautschichten, Blutaustretungen im Gewebe. An diesen Stellen waren keine Bacillen nachweisbar. An einzelnen Stellen jedoch war der Befund ein anderer. Auf und in dem noch erhaltenen gequollenen Epithel lagen dichte Massen der Stäbchen, zum Theil schon im Zerfall begriffen, die Färbung schlecht annehmend; unter dem Epithel aber folgte eine breite Zone der Kerninfiltration; weiterhin den Schnittrand verfolgend, sah man das Stratum corneum frei von Stäbchen, unterhalb dieser Stellen war auch eine Kernwucherung nicht vorhanden. Bei dem zweiten Meerschweinchen stiess sich der geringe Belag nach 2 Tagen ab, bei dem dritten dehnte er sich am 3. Tage fast über die ganze Vulva aus, trotzdem blieb das Thier am Leben.

Das Ergebniss dieses Versuches ist von hohem Interesse. Die drei alten Meerschweinchen erkrankten nicht, wohl aber die drei jungen. Bei den ersteren war der Scheideneingang weit und geschützt durch ein derbes Epithel gegen jede Verletzung und auch vor dem Eindringen der Bacillen. Bei den jungen Thierchen dagegen lag die hintere Scheidenwand dicht der vorderen an, der Scheideneingang war sehr eng, das Epithel sehr zart, auch konnten bei dem Einführen der mit den Culturen beladenen Platinöse in die engen Introitus kleine, makroskopisch nicht erkennbare Läsionen leicht entstehen. Die Bedingungen waren daher für die Invasion der Bacillen sehr günstig.

Dass die diphtheritischen Veränderungen durch die Bacillen bedingt waren, darüber können nach diesen Versuchen, besonders wenn man die schweren, aus den früheren Beobach-

tungen genugsam bekannten Läsionen der Gefässe in Rechnung zieht, Zweifel wohl kaum bestehen. Dass die Bacillen in den ersten Fällen in resp. auf den erkrankten Theilen nicht gefunden worden waren, dafür bleibt nach dem letzten Versuche keine andere Erklärung als die, dass sie, nachdem sie das die Gefässwände verändernde Gift producirt, durch die Exsudation hinweggeschwemmt resp. von den Thieren durch Lecken bereits entfernt waren. Durch diese Annahme erklärt sich auch die trotz des schweren Krankseins eintretende Genesung der Mehrzahl der Thiere. Wenn die Bacillen, wie bei der subcutanen Impfung, in dem Meerschweinchenkörper verbleiben, dann erfolgt regelmässig der Tod, da die Production des die Gefässe alterirenden Giftes längere Zeit hindurch stattfindet; eine Genesung der erkrankten Thiere ist nur dann wahrscheinlich, wenn eine Einwirkung der Bacillen nur vorübergehend stattgefunden hat.

Auffallen kann es nach diesen Versuchen nicht, dass nach der Impfung in die Conjunctivalsäcke bei Meerschweinchen eine Infection nicht erfolgte. Es fehlten eben die kleinen bei der Oeffnung der Vagina entstehenden Läsionen.

Welche Bedeutung haben wir nun nach den vorstehenden Untersuchungen den uns beschäftigenden Bacillen für die Aetiologie der Diphtherie beizumessen? Haben wir sie als die specifischen Erreger der Krankheit oder, gleich den anderen in den diphtherischen Producten vorkommenden Microorganismen, als accidentelle Begleiter der Diphtherie aufzufassen?

Bevor wir das Für und Wider gegeneinander abwägen, ist es noch nothwendig, eine Vorfrage zu beantworten, welche sich hier aufwirft, nämlich die: Kommen denn die Bacillen in dem Mund- resp. Rachensecret nicht an Diphtherie erkrankter Individuen vor? Auch zur Entscheidung dieser Frage blieb nur der eine Weg: Culturen mit den Secreten aus den Mundhöhlen möglichst zahlreicher Individuen, namentlich von Kindern derjenigen Altersklassen, welche besonders für die Diphtherie disponirt sind, anzustellen und die zur Entwicklung gelangten Colonien zu untersuchen. Das Wachsthum der Bacillen auf der Fleischwasser-Pepton-Zucker-Blutserum-Mischung ist ein so charakteristisches, dass es nicht schwer halten konnte, etwa zur Entwickelung gelangende Colonien der Bacillen unter den zahlreichen anderen Colonien herauszufinden. Wie wir oben gesehen haben, zeichnen sich die Colonien durch ihr grauweissliches Aussehen und durch ihr auffallend schnelles üppiges Wachsthum aus.

Es wurde ausgesät der Mundschleim resp. Zahnbelag von 20 Kindern im Alter von 1 bis 8 Jahren und von 10 Erwachsenen. Am dritten Tage nach der Aussaat wurden die zur Entwicklung gekommenen Colonien untersucht. Eine grosse Zahl derselben kam schon wegen ihrer makroskopisch verschiedenen Wachsthumsweise für die Untersuchung gar nicht in Frage. Von allen grauweisslichen oder weissen Colonien wurden Theilchen am Deckglas gefärbt. Sie bestanden entweder aus Mikrokokken oder aus kurzen ovoiden Bacterien, welche nicht im Entferntesten an unsere Stäbchen erinnerten. In drei Fällen fand ich weissliche ziemlich grosse Colonien, welche aus kurzen Stäbchen bestanden. Obwohl dieselben die charakteristischen Formeigenthümlichkeiten unserer Stäbchen nicht boten, stellte ich dennoch, um mich über ihre Natur zu vergewissern, Reinculturen derselben. an und verimpfte diese auf je 2 Meerschweinchen. Die Meerschweinchen blieben gesund. Die Stäbchen zeigten sich daher auch durch ihr physiologisches Verhalten verschieden von den uns beschäftigenden Stäbchen. In einem einzigen Falle sah ich Colonien, welche mit denen unserer Stäbchen nach Farbe und Gestalt völlig übereinstimmten. Dieselben erwiesen sich bei der mikroskopischen Untersuchung auch morphologisch mit den aus dem Diphtheriematerial gezüchteten Stäbchen identisch. Sie waren schlank, etwa von der Grösse der Tuberkelbacillen, und in der Mehrzahl an den Polen dunkler gefärbt und bisweilen leicht verdickt.

Diese Stäbchen wurden weiter gezüchtet und von der 4. Generation derselben

2 Meerschweinchen

unter die Haut geimpft Schon am folgenden Tage waren beide Thiere sehr krank: sie sassen fast regungslos mit gesträubten Haaren da und frassen nicht. Am 3. Morgen wurden beide todt gefunden. Bei dem einen fand sich an der Impfstelle ein grauweissliches Exsudat, leichtes Oedem in der Umgebung; Achseldrüsen geschwollen, hämorrhagisch; innere Organe, namentlich

Nieren und Nebennieren, blutreich, sonst intact. Nur an der Impfstelle liessen sich Bacillen nachweisen. Culturen aus allen inneren Organen blieben steril. Bei dem anderen Meerschweinchen war der Befund durch einen accidentellen tuberkulösen Process getrübt.

Mit der 5. Generation derselben Bacillen wurden

1 junges und

2 alte Meerschweinchen

unter die Bauchhaut geimpft. Auch diese Thiere starben nach zwei Tagen unter den vielfach geschilderten, nach der Impfung der Diphtherie-Stäbchen beobachteten Erscheinungen. Bei dem einen waren, ausser dem localen hämorrhagischen Oedem, Hämorrhagien in den mässig vergrösserten Achseldrüsen und seröse Ergüsse in beiden Pleurahöhlen zu verzeichnen, während die übrigen Organe bis auf fleckige Röthungen der Nieren und Nebennieren sich wie immer intact erwiesen.

An der Identität der aus dem Mundschleim des gesunden Kindes und der aus dem Diphtherie-Material gezüchteten Stäbchen kann nach diesen Versuchen wohl kaum gezweifelt werden.

Ziehen wir jetzt das Facit aus unseren Untersuchungen, so sprechen zunächst für die specifische Bedeutung der Stäbchen folgende Momente:

Die Stäbchen wurden in einer grossen Zahl (13) typischer, mit fibrinöser Exsudation im Rachen verlaufender Diphtherie-Fälle gefunden, und zwar in einer constant wiederkehrenden Anordnung. Sie liegen in dem ältesten Theil der Membranen und dringen tiefer ein, wie alle anderen Bacterien. Culturen der Stäbchen in die Unterhaut von Meerschweinchen und kleinen Vögeln eingeführt, tödten die Thiere unter Erzeugung weisslicher resp. hämorrhagischer Exsudate an der Impfstelle und weit sich verbreitender Oedeme des Unterhautgewebes. Die inneren Organe dieser Thiere werden frei gefunden, ebenso wie die Organe der an Diphtherie erkrankten Menschen. In die eröffnete Trachea von Kaninchen, Hühnern und Tauben eingeführt erzeugen sie Pseudomembranen, ebenso auf der scarificirten Bindehaut der Kaninchen und auf dem Eingang der eröffneten Vagina von Meerschweinchen. Ausser der Bildung von Pseudomembranen haben wir als charakteristische Folgen ihrer Einwirkung schwere Gefässläsionen zu verzeichnen, welche sich durch die blutigen Oedeme, Hämorrhagien in das Gewebe der Lymphdrüsen und Ergüsse in die Pleurahöhlen offenbaren. Die Stäbchen haben mithin dieselbe Wirkung wie das diphtherische Virus. Auch das haben die Stäbchen mit dem Virus der Diphtherie gemein, dass junge Thiere nach ihrer Einimpfung im Allgemeinen leichter und schneller erliegen, wie ältere.

Gegen die specifische Bedeutung lassen sich dagegen vorläufig folgende Bedenken erheben:

1) Die Stäbchen wurden vermisst in einer Anzahl typischer Fälle von Diphtherie.

2) Sie fanden sich nicht in der beim Menschen beobachteten typischen Anordnung in den nach ihrer Einimpfung entstandenen Pseudomembranen der Kaninchen und Hühner.

3) Nach Uebertragung auf die unverletzten Schleimhäute des Rachens, der Luftwege, der Augen und der Scheide entfalteten sie keine Wirkung bei Thieren, welche sonst für die Impfung empfänglich waren.

4) Die Thiere, welche die Impfung überlebten, zeigten keine Lähmungserscheinungen.

5) Endlich aber wurden im Mundschleime eines gesunden Kindes Bacillen gefunden, welche nach ihrer Form und ihrem physiologischen Verhalten sich mit den Diphtherie-Stäbchen identisch erwiesen.

Der stricte Beweis, dass die Stäbchen die Ursache der Diphtherie sind, ist somit nicht erbracht. Die Möglichkeit, dass dem dennoch so ist, ist jedoch nicht ausgeschlossen. In den typischen Fällen, in welchen die Stäbchen nicht gefunden wurden, konnten sie bereits wieder eliminirt sein. Ihr Fehlen in den Pseudomembranen würde sich nach den an den diphtheritisch veränderten Vulvis der Meerschweinchen gemachten Beobachtungen vielleicht auf dieselbe Weise erklären lassen.

Der dritte Punkt würde nicht allzu schwer in die Wagschaale fallen, da es noch

fraglich ist, ob das Diphtherie-Virus auf Schleimhäuten des Menschen, ohne dass eine Läsion vorhergegangen, haftet. Zahlreiche Einzelbeobachtungen lehren, dass in einer grossen Zahl von Fällen Catarrhe des Rachens und der Luftwege vor der Infection bestanden. Bekannt ist der Einfluss scharfer Nord- oder Nordostwinde, welche zu derartigen Catarrhen Anlass geben, auf die Häufigkeit der Erkrankungen. Zu berücksichtigen ist auch, dass bei den zu den Impfungen verwandten Thieren ein drüsiges Organ mit so zahlreichen Nischen und Buchten, wie die menschliche Tonsille, nicht vorhanden ist, dem Virus also die Gelegenheit nicht geboten wird, in derartigen Recessus sich anzusiedeln und sich zu entwickeln.

Dass als Folgen der Impfungen bei den Thieren Lähmungserscheinungen nicht beobachtet wurden, dürfte gleichfalls nicht auffallen, wenn man erwägt, dass einerseits die Zahl der Thiere, welche die Impfungen überlebt haben, nur klein ist, andererseits aber die Häufigkeit der Lähmungen überhaupt eine relativ geringe ist. So beobachtete Sanné bei 1382 Diphtherie-Kranken 155 Mal Lähmungen, also in ca. 11 pCt. der Fälle; Seitz unter 600 Fällen von Diphtherie 30 Mal, i. e. in nur 5 pCt.; bei einer Epidemie im Kinderspital zu Bern fehlten sie sogar gänzlich.

Was endlich den 5. Punkt anlangt, so wäre ja der Fall denkbar, dass zu einer Zeit, in welcher zahlreiche Erkrankungen an Diphtherie vorkommen, der präsumptive Erreger dieser Krankheit auch einmal in der Rachenhöhle eines Kindes vorkommen und gefunden werden könnte, ohne Krankheitserscheinungen irgend welcher Art hervorzurufen.

Die Möglichkeit, dass die Bacillen das Virus der Diphtherie darstellen, ist durch die geäusserten Bedenken somit nicht ausgeschlossen. Schon diese Möglichkeit gebietet, die Untersuchungen nach den angegebenen Richtungen hin fortzusetzen. Besonders wesentlich wäre es dabei festzustellen, welcher chemische Körper von den Bacillen producirt wird. Das dazu nöthige Material liesse sich in beliebiger Menge leicht herstellen, da wir die Wachsthumsbedingungen der Bacillen jetzt genau genug kennen. Wenn sich dasselbe chemische Individuum in den Cultursubstraten, im Körper der geimpften Meerschweinchen, und in den Organen der an Diphtherie erkrankten Menschen nachweisen liesse, so würde damit ein wichtiges Argument für die bacilläre Natur der Diphtherie gewonnen sein.

II. Die Diphtherie bei der Taube.

Bei den Hühnern und Tauben, vorzugsweise edlerer und feinerer Zuchtracen, kommt eine seuchenartig auftretende Krankheit vor, welche mit der menschlichen Diphtherie in Bezug auf die erkrankten Organe und erzeugten Producte eine unverkennbare Analogie darbietet. Die Krankheit ist von den Beobachtern, welche über dieselbe geschrieben haben, Croup, Diphtheritis, oder Croup und Diphtheritis, benannt worden. Eine ausführliche Beschreibung der Krankheit hat im Jahre 1879 Friedberger in der deutschen Zeitschrift für Thiermedicin und vergleichende Pathologie geliefert. In seinem Buche: Die Krankheiten des Hausgeflügels, Weimar 1882, hat Zürn sich den Angaben Friedberger's im Wesentlichen angeschlossen.

Nach Friedberger und Zürn beginnt die Krankheit mit einer Hyperämie einzelner Stellen der sichtbaren Schleimhäute. Nach kurzer Zeit überziehen sich diese Stellen mit einem reifartigen Belage, welcher schnell an Dicke zunimmt, und zu einer hellgelben, quarkähnlichen Masse wird. Sperren die Thiere den Schnabel auf, so vertrocknet der Belag und es entsteht eine gelblichbräunliche Kruste. Bei den Tauben sind besonders der Zungengrund, die Rachenschleimhaut, die Mundwinkel und die äussere Haut in der Umgebung derselben ergriffen, wäh-

rend bei den Hühnern die Veränderungen hauptsächlich am Gaumen und in der Gaumenspalte, in der Nasenhöhle, in den Conjunctivalsäcken, an der Zunge und im Kehlkopfeingang sich zeigen. Bei den Hühnern sitzt der Belag fest auf der Schleimhaut auf, so dass er schwer abziehbar ist, und nach dem Abziehen blutende Erosionen zu Tage treten lässt; bei den Tauben dagegen ist das Exsudat leicht abziehbar. Man findet häufig unter ihm weder Erosionen noch Geschwüre. Die nicht mit Exsudat bedeckte Schleimhaut secernirt stark, und zwar einen zähen, fadenziehenden Schleim. Zuweilen findet man bei den der Krankheit erlegenen Thieren die Luftröhre mit gelben Massen bedeckt oder sogar auch die Bronchien von solchen ausgefüllt. Ist die Nasenschleimhaut erkrankt, so fliesst aus den Nasenlöchern eine gelbliche, schleimige Flüssigkeit, welche an der Luft zu Krusten eintrocknet, die Nasenlöcher verstopft und das Thier zwingt, mit geöffnetem Schnabel zu athmen. Die Cella infraocularis, sowie das Auge selbst, kann in Mitleidenschaft gezogen werden. Auch im Kropf finden sich diphtheritische Plaques. Bei den Tauben begleiten häufig Darmcatarrhe den Process. Nach Zürn soll auch die Körpertemperatur des kranken Thieres um 0,4° bis 1,2° C. gesteigert sein. Die Krankheit verläuft in der Regel sehr langsam, innerhalb 2—3 Wochen, kann aber auch Monate währen, scheinbar heilen und wieder exacerbiren. Die Todesfälle sollen bei Hühnern ca. 80 pCt. betragen, bei Tauben sollen Heilungen häufiger sein.

Die Contagiosität der Krankheit ist allgemein anerkannt. Die directe Ueberimpfung auf gesunde Thiere gelang Perroncito[1]), Siedamgrotzky[2]) und Friedberger[3]) nicht, doch waren andere Forscher, wie Cornevin und Nicati[4]), Trasbot[5]) und Trinchera[6]) glücklicher in ihren Resultaten.

Bei der Frage nach der Aetiologie dieser Geflügelkrankheit wandte sich, wie bei der menschlichen Diphtherie, das Hauptinteresse der Forscher dem Exsudate zu. In demselben wurden Mikrokokken, Stäbchen, Hefen, selbst Pilzfäden gefunden; der Beweis, dass irgend eines dieser Gebilde zur Krankheit in ätiologischer Beziehung stände, wurde nicht erbracht. Rivolta[7]) und Silvestrini[8]) fanden als Ursache einer croupös-diphtheritischen Schleimhautentzündung bei Hühnern Gregarinen. Friedberger konnte diesen Befund bei Hühnern nicht bestätigen; bei dreien von neun ihm übersandten kranken Tauben fand er jedoch diese Gebilde an den Augen und Mundwinkeln.

Wenn es auch durch diese Beobachtungen festgestellt ist, dass eine diphtheritisch-croupöse Form der Schleimhautentzündung durch Gregarinen hervorgerufen werden kann, so ist es doch noch nicht erwiesen, wie schon Friedberger betont, dass die in Rede stehende epidemisch auftretende Infectionskrankheit durch diese Mikroorganismen bedingt wird.

Klebs fand bei einer Epidemie von Diphtherie der Hühner grosse Bacillen, welche die in den Pseudomembranen beim Menschen vorkommenden Stäbchen um das 20—30fache an Grösse übertrafen. Den Beweis, dass dieselben die Ursache der Epidemie waren, konnte er nicht liefern, da ihm nur Spirituspräparate zur Disposition standen. Reinculturen und erfolgreiche Uebertragungen dieser Bacillen müssen wir auch bei dieser Infectionskrankheit für den Beweis verlangen.

Im October des Jahres 1881 decimirte eine bösartige Diphtherie die Taubenbestände eines hiesigen Züchters. Unter den oben geschilderten Erscheinungen ging im Laufe weniger Wochen ein Schlag von etwa 20 Tauben zu Grunde. Durch Zufall erhielt ich Kenntniss von dieser Epidemie, jedoch erst dann, als die Tauben bis auf ein schwer krankes Thier insgesammt der Epidemie zum Opfer gefallen waren. Das Thier wurde mir bereitwilligst zur weiteren Beob-

---

1) Il med. vet. 1870.
2) Bericht über das Veterinairwesen im Königreich Sachsen 1872.
3) l. c.
4) Journ. de méd. vét. de Lyon. 1879.
5) Gazette med. de Paris. 1879.
6) La clinica vet. 1880.
7) Dei parassiti veget. 1873.
8) Giornale di anat., fisiol. e patol. d. animali. Pisa 1873.

achtung überlassen. Es sass zitternd, mit gesträubten Federn und halb geöffnetem Schnabel da; die Maulwinkel, der Zungengrund und der Gaumen waren von gelblichen Auflagerungen bedeckt; der Koth war halbflüssig. Das Thier frass nicht, hatte jedoch lebhaften Durst. In der Nacht starb die Taube. Am nächsten Morgen, also kurz nach dem Tode, wurde die Section gemacht. Ausser den bereits beschriebenen Veränderungen der Maul- und Rachenhöhle fand sich die Trachea bis in die Bronchien hinein von einer gelblichen Membran ausgekleidet. In den Lungen zeigten sich einzelne Partien pneumonisch verdichtet; die Leber war parenchymatös getrübt, die Milz mässig gross; in den Nieren sah man einzelne Blutaustretungen unter der Kapsel. Die Darmschleimhaut war stark geröthet, stellenweise von kleinen Hämorrhagien durchsetzt.

Die Untersuchung der Exsudatmassen, nachdem sie auf Deckgläschen ausgestrichen und mit Methylenblau gefärbt waren, ergab die Anwesenheit einer grossen Zahl verschiedener Mikroorganismen in denselben. Ausser verschiedenen Mikrokokken und Hefeformen fanden sich Bacillen von verschiedener Form und Grösse. Bei der Untersuchung des Exsudates in den Bronchien zeigte sich eine Form von Stäbchen besonders reichlich darin vertreten. Dieselben waren nur wenig länger und etwas schmaler wie die Bacillen der Kaninchen-Septicämie, an den Enden abgerundet, und lagen meist in Haufen bei einander. Bei der Untersuchung des Ausstriches von etwas Lebersubstanz an Deckgläschen liessen sich ebenfalls einzelne, den im Exsudat gefundenen sehr ähnliche Stäbchen erkennen. Um die Krankheit zu erhalten, versuchte ich zwei frisch gekaufte Tauben in der Weise zu inficiren, dass ich einen Theil des Belages aus der Schnabelhöhle und ein Stück Lunge auf der scarificirten Rachen- und Maulschleimhaut derselben längere Zeit verrieb. Nach Beendigung der Impfung wurde ein Stück Lunge von jeder Taube verschluckt. Zwei andere Tauben wurden mit dem Belag aus dem Rachen unter die Haut eines Flügels geimpft (Tauben A.). Gleichzeitig wurden auch Culturen angesetzt, und zwar mit dem Belage aus dem Rachen, mit dem Exsudat aus den Bronchien, und mit Gewebspartikelchen der Leber. Als Culturmedium diente Fleischwasser-Pepton-Gelatine auf Objectträgern ausgebreitet, und zwar wurden je drei Objectträger mit je 4 Impfstrichen geimpft. Nach 2 Tagen waren auf den mit Exsudat besäten Objectträgern eine Anzahl verschiedener Mikroorganismen zur Entwickelung gekommen, dagegen auf sämmtlichen aus der Leber besäten in allen Impfstrichen nur eine Bacterienart, und zwar waren dies kleine, den im Ausstrich der Lunge und Leber gefundenen ausserordentlich ähnliche, Stäbchen. Makroskopisch sah man in den Impfstrichen im Innern der Gelatine weisse Kugeln, auf der Oberfläche weissliche Ausbreitungen. Bei schwacher Vergrösserung, mit Blende untersucht, zeigten die Colonien ein gelblich bräunliches, leicht chagrinirtes Aussehen. Die Stäbchen waren nicht beweglich, wie eine Untersuchung im Flüssigkeitstropfen im hohlgeschliffenen Objectträger ergab.

Auch unter den aus den ausgesäten Pseudomembranen gewachsenen Colonien war eine Anzahl makroskopisch und mikroskopisch identisch mit den aus der Leberaussaat ausschliesslich gewachsenen. Es lag daher die Vermuthung nahe, dass die Stäbchen von den local erkrankten Schleimhautpartien aus in die Lymph- resp. Blutbahn eingedrungen waren, und eine zum Tode führende Allgemeinaffection veranlasst hatten. In Schnitten der Lunge und besonders der Leber fanden sich die Stäbchen im Innern von Gefässen, ähnliche Haufen bildend wie die Typhusbacillen. In Schnitten durch die Zunge zeigte sich das dicke Epithel nur zum Theil zerstört; die oberflächlichsten Schichten desselben waren degenerirt, und bildeten einen Theil der Pseudomembran. An dieser Stelle lagen Schwärme von Bacillen, während auf der Oberfläche zahlreiche andere Bacterien, namentlich Mikrokokken, angehäuft waren.

Wenn die Stäbchen die Ursache der Krankheit waren, so musste sich mit den aus der Leber gewonnenen Reinculturen die Krankheit bei gesunden Thieren erzeugen lassen. Eine ganz isolirte Colonie, welche ohne Zweifel aus einem einzigen Keime hervorgegangen war, wurde unter Zuhülfenahme des Präparirmikroskopes mit einer Platinnadel berührt, und die bei der Berührung an der Nadel haften gebliebenen Stäbchen auf mehreren Objectträgern mit frischer Nährgelatine ausgesät. Nach zwei Tagen waren in allen Impfstrichen dieselben Colonien

gewachsen; es stand mithin eine Reincultur der Stäbchen zur Impfung zu Gebote. Da junge Tauben für die Krankheit ganz besonders empfänglich sein sollen, wurden vier junge gesunde Tauben angekauft, zwei von ihnen mit einer geringen Menge der Reincultur unter die Zunge und unter die Haut in der Gegend des linken Handgelenkes, die beiden anderen in den Brustmuskel geimpft (Tauben B.). Die Thiere wurden in einem besonderen Käfig von den bereits direct mit Producten der gestorbenen Taube geimpften vier Tauben getrennt gehalten und beobachtet. Der Verlauf der Krankheit gestaltete sich nun folgendermassen.

Tauben A. Bei den mit Exsudatmassen unter die Haut geimpften Tauben entwickelte sich im Laufe der nächsten vier Tage eine heftige Entzündung an der Impfstelle. Unter der Haut zeigte sich eine bläulichrothe, heiss anzufühlende Anschwellung, in deren Mitte gelbliche Massen eingelagert waren. In diesen letzteren fanden sich sehr zahlreiche, den aus der Leber gezüchteten durchaus gleichende Stäbchen. Nach 7 Tagen begann sich die gelbe centrale Partie durch eine demarkirende Entzündung von der Umgebung loszulösen; nach 11 Tagen konnte bei beiden Thieren ein groschengrosser, aus necrotischem Gewebe bestehender Schorf abgehoben werden. Das zurückgebliebene Geschwür zeigte einen unebenen mit Granulationen bedeckten Grund, und heilte im Verlauf einiger Tage. Das Allgemeinbefinden der Thiere war Anfangs augenscheinlich alterirt. Sie sassen da mit gesträubten Federn, zitterten viel und tranken häufig. Nachdem die entzündliche Infiltration sich begrenzt hatte, gewannen sie ihre Munterkeit wieder. Nach 14 Tagen, als der locale Process bereits verheilt war, zeigten sich bei der einen Taube zahlreiche inselartige Belagmassen auf dem Gaumen und in den Schnabelwinkeln. In dem leicht abziehbaren Belage fanden sich Epithelzellen und in resp. auf denselben liegend, zahlreiche Stäbchen von der beschriebenen Art. Nach 4 Tagen stiess sich der Belag ab, eine ganz intacte Schleimhaut hinterlassend. 12 Tage später wurde abermals bei derselben Taube der Schnabel und Rachen mit Membranen austapeziert gefunden, welche wiederum im Laufe einiger Tage sich abstiessen.

Das Auftreten dieser wiederholten Membranbildung im Maul und Rachen ist wohl nicht auf die Impfung am Flügel zurückzuführen, sondern auf eine Infection durch die beiden in demselben Käfig gehaltenen Tauben, welche mit Belagmassen und Lunge der spontan gestorbenen Taube geimpft waren.

Bei diesen beiden Tauben war der Verlauf folgender. Bei der einen, Taube I., zeigte sich nach 2 Tagen die Schleimhaut im Maul und Rachen stark geröthet; bei der zweiten, Taube II., trat diese Röthung weniger deutlich hervor. Am 6. Tage sah man auf der Schleimhaut der ersteren zahlreiche, kleine, weisse Exsudat-Inseln, welche sich durch Abstreichen mit dem Scalpell entfernen liessen; bei der anderen waren nur zwei kleine Plaques im rechten Schnabelwinkel zu entdecken. Eine Aussaat des Belages in Fleischwasser-Pepton-Gelatine lieferte Reinculturen der mehrfach beschriebenen Stäbchen. Am 11. Tage waren bei Taube I. beide Schnabelwinkel, der Zungengrund und ein Theil des Gaumens von gelblichweissen, ca. $^1/_2$ mm dicken Massen überzogen, während bei Taube II. sich nur zwei kleine, isolirte, weisse Inseln an der Gaumenspalte entwickelt hatten. Taube I. war augenscheinlich sehr krank und magerte stark ab, während Taube II. eine erheblichere Störung des Allgemeinbefindens nicht erkennen liess. Nach weiteren 3 Tagen stiessen sich bei beiden Tauben die Beläge ab. Taube II. blieb von dieser Zeit an gesund, während bei Taube I. im Laufe der nächsten 14 Tage ab und zu kleine weisse Inseln am Gaumen und in den Schnabelwinkeln bemerkbar waren, welche jedoch stets innerhalb weniger Tage wieder verschwanden.

Bei beiden Tauben hatte sich nach der Impfung der charakteristische Krankheitsprocess entwickelt. Die Uebertragung war mithin gelungen. Die verschiedene Intensität der Erkrankung ist wohl auf Rechnung der verschiedenen individuellen Disposition zu setzen. Dass keines der Thiere gestorben ist, erklärt sich vielleicht daraus, dass beide Thiere alt waren und zur Race unserer Feldtauben gehörten. Alte Thiere und Thiere der gewöhnlichen Race erliegen aber der Krankheit erfahrungsgemäss viel seltener als jugendliche Thiere und Thiere edlerer

Racen. Der Nachweis der Bacillen in den Auflagerungen durch die Cultur erhöhte die Wahrscheinlichkeit, dass die Bacillen die Ursache der Krankheit darstellten.

Tauben B. Bei den mit der Reincultur der Stäbchen in die Brust geimpften Tauben entwickelten sich in den ersten 4 Tagen wallnussgrosse, harte, bläulichrothe Anschwellungen an den Impfstellen. Im Centrum derselben schimmerten gelbliche Massen durch die Haut hindurch. Die Impfstellen selbst verwandelten sich in verschorfende Ulcera. Am 10. Tage begann die diffuse Entzündung des Brustmuskels sich zu begrenzen; die gelblichen Massen im Centrum lösten sich durch demarkirende Entzündung von dem Muskel ab, und am 21. Tage konnte bei beiden Thieren ein Sequester von der Grösse eines Fingergliedes entfernt werden. Die mit Granulationen bedeckten Geschwüre heilten dann in einigen Tagen mit einer eingezogenen Narbe.

Bei den unter den Flügel und unter die Zunge geimpften Tauben verlief der Process am Flügel in ähnlicher Weise, wie bei den in den Brustmuskel geimpften, nur begrenzte sich die Entzündung schneller, so dass schon am 8. Tage ein deutlicher necrotischer Pfropf constatirt werden konnte, dessen Entfernung in den nächsten Tagen gelang. Die Impfstellen unter der Zunge markirten sich nach 3 Tagen als weisse Punkte; nach 5 Tagen hatte der Belag bereits Linsengrösse erreicht; am 6. Tage zeigten sich bei einer Taube mehrere weisse Fleckchen auf dem Gaumen, bei beiden ein reifartiger Belag in den Schnabelwinkeln; am 7. Tage waren Zunge, Schnabelwinkel und Gaumen von dicken, gelblichweissen Massen bedeckt. Die Thiere sassen mit halbaufgesperrtem Schnabel mühsam athmend da. Am 10. Tage stiessen sich bei der einen Taube die Membranen ab; am 12. Tage war dieselbe als genesen anzusehen. Bei der anderen Taube blieben die Membranen haften; sie wurden immer dicker, hüllten die ganze Zunge ein und breiteten sich, namentlich am Boden der Mundhöhle, derart aus, dass von aussen eine Hervorwölbung dieser Partie bemerkbar wurde. Das Thier wurde immer matter und magerer, da die Nahrungsaufnahme sehr erschwert war. Die Beläge nahmen einen üblen Geruch an, drangen in die Gaumenspalte vor; es stellte sich ein gelblich-wässeriger Ausfluss aus den Nasenlöchern ein, welcher zu bernsteinartigen Krusten eintrocknete; am 23. Tage der Krankheit starb das Thier.

Bei der Section fanden sich ausser den bereits geschilderten Veränderungen in der Maul- und Rachenhöhle in den Lungen einzelne pneumonische Herde. Theilchen derselben, auf Deckgläschen ausgestrichen und untersucht, liessen zahlreiche kurze Stäbchen erkennen. Auf Schnitten der Lunge sah man die Stäbchen zu Haufen angeordnet inmitten einer ungefärbt gebliebenen, von starker Kernwucherung umgebenen Masse liegen. In Schnitten der Zunge zeigte sich das Exsudat von enormen Massen der Stäbchen durchsetzt; auch im Innern der Zungenbasis fanden sich von Kernen umgebene Stäbchen-Haufen, welche wohl durch den Impfstich dort hin gelangt waren. Die Leber war stark mit Blut gefüllt, weitere Veränderungen bot sie nicht; ebenso wenig die Milz und die Nieren. Eine Aussaat aus der Lunge lieferte wiederum die oben beschriebenen Culturen.

Die Reinculturen der Stäbchen produciren demnach, unter die Haut geimpft, zur Necrose führende Entzündungen, auf der Maulschleimhaut aber Veränderungen, welche mit den durch die natürliche Infectionskrankheit gesetzten übereinstimmen.

Leider habe ich bis jetzt ausser jenem einzigen Fall, aus welchem die Stäbchen gewonnen waren, Fälle von Tauben-Diphtherie nicht wieder zur Untersuchung erhalten. Es müssen die Stäbchen erst in einer Reihe von Fällen nachgewiesen werden, ehe man mit Sicherheit sagen könnte, dass sie wirklich als die Ursache dieser Infectionskrankheit anzusehen sind. Immerhin erscheinen mir die bisherigen Resultate wichtig genug, um eine eingehendere Untersuchung über die Eigenschaften dieser Bacillen zu rechtfertigen.

Was zunächst das Verhalten der Bacillen zu anderen Nährböden anlangt, so ist zu bemerken, dass sie sowohl auf Kartoffeln wie auf Blutserum wachsen. Auf der gekochten Kartoffel bilden sie einen Ueberzug, welcher sich von der Farbe der gekochten Kartoffel selbst nur durch einen grauen Farbenton unterscheidet; auf Blutserum wachsen sie als grauweisslicher, etwas durchscheinender Belag.

Von grossem Interesse war es, zu erfahren, wie sich andere Vögel, namentlich Hühner und kleinere Vögel, diesen Bacillen gegenüber verhalten würden.

Zwei mit einer Reincultur in den Gaumen und unter die Zunge geimpfte Hühner erkrankten nicht in typischer Weise. An den Impfstellen entwickelten sich weisse Fleckchen, welche bei dem einen Thier zwar Linsengrösse erreichten, sich jedoch nicht weiter ausbreiteten. Ob die Tauben-Diphtherie und die Hühner-Diphtherie identisch sind, ist noch nicht erwiesen. Uebertragungen der Krankheit von Tauben auf Hühner sind, soviel mir bekannt, bisher nicht berichtet worden. Wenn der von mir reingezüchtete Bacillus die Ursache der Tauben-Diphtherie wäre, und wenn der von Klebs bei der Diphtherie der Hühner beobachtete Bacillus sich als die Ursache dieser Krankheit herausstellen sollte, so würden in der That beide Krankheiten sehr verschieden sein, da beide Bacillen sich schon durch ihre Grösse wesentlich unterscheiden.

Ganz anders als die Hühner verhielten sich die Sperlinge. Zwei mit einer Reincultur in den Brustmuskel geimpfte Sperlinge starben nach drei Tagen. Bei beiden war der Brustmuskel der geimpften Seite in eine gelbliche, von Haemorrhagien durchsetzte Masse verwandelt, in welcher unglaubliche Mengen des Bacillus enthalten waren. Bei dem einen fanden sich dieselben Stäbchen auch im Blut, sowie in den inneren, daraufhin untersuchten Organen — Leber und Lunge —, bei dem anderen nicht. Nach Impfung in die Schnabelhöhle wurde eine Membranbildung nicht beobachtet.

Ferner wurden Meerschweinchen, Ratten, Hunde, Kaninchen und Mäuse auf ihr Verhalten gegenüber den Bacillen geprüft.

Bei 4 unter die Bauchhaut geimpften Meerschweinchen entwickelten sich locale Ulcera mit indurirtem Grunde, welche im Verlauf von etwa 14 Tagen verheilten; zu einer Allgemeinaffection kam es nicht.

Zwei am Schwanze geimpfte Ratten boten local begrenzte Necrosen der Haut.

Ein in den Rachen und am Ohr geimpfter Hund zeigte bis auf eine leichte Röthung der Impfstellen keine Krankheitserscheinungen.

Bei zwei Kaninchen entwickelte sich an der Impfstelle (am Ohr) eine starke entzündliche Röthung, von welcher rothe Streifen nach abwärts zogen zu den entsprechenden Lymphdrüsen an der Ohrbasis. Das eine Thier, bei welchem der Process auf das Ohr localisirt blieb, erholte sich bald, das zweite starb nach 7 Tagen. Die hinteren Lungenpartien waren braunroth, etwas derb, die Milz klein; Leber und Nieren unverändert; im Blute fanden sich vereinzelte kurze Stäbchen.

Ein drittes Kaninchen, welches in die Cornea geimpft war, starb nach 11 Tagen. Die Cornea zeigte sich total getrübt; es bestand eine leichte fibrinöse Peritonitis, in Folge welcher die Leber mit dem Zwerchfell verklebt war. Die Milz war enorm geschwollen; in dem ausgestrichenen Parenchym derselben fanden sich zahllose kurze Stäbchen. Die Lunge war etwas ödematös, in den hinteren Partien braunroth, derb. Im Blute fanden sich einzelne wenige Stäbchen. Eine Cultur aus der Milz ergab die beschriebenen Reinculturen. In Schnitten der Milz und Cornea waren die Stäbchen in reichlicher Menge nachweisbar. In der Cornea bildeten sie spiessförmige Figuren, welche eine dichte Kernanhäufung von dem gesunden Gewebe trennte; in der Milz kleine Herde, welche, wie die Herde in der Leber der Taube, an die beim Typhus abdominalis des Menschen sich findenden in ihrer Form erinnerten.

Bei den genannten Thieren wurde eine grössere Anzahl von Impfungen nicht vorgenommen, da sich das Hauptinteresse auf die Hausmaus concentrirte.

Zugleich mit den jungen Tauben B. war mit der Reincultur der Stäbchen auch eine weisse Maus geimpft worden. Nach 2 Tagen erschien dieselbe krank; sie sass zusammengekrümmt da; ihre Augen waren leicht verklebt; am 5. Tage Morgens ging sie zu Grunde. Bei der unmittelbar nach dem Tode vorgenommenen Section zeigte sich die Milz enorm geschwollen, schwarzbraun, glänzend. Die Lungen waren rothfleckig, stark bluthaltig. Ein ganz eigenthümliches Aussehen bot die Leber: in dem blassröthlichen Lebergewebe markirten sich weissliche,

unregelmässig begrenzte Flecke, so dass das ganze Organ weiss marmorirt erschien. In dem auf Deckgläschen ausgestrichenen Blute, sowie in sämmtlichen Organen, fanden sich die beschriebenen kurzen Stäbchen, besonders reichlich in der Leber. In Schnitten der in Alkohol gehärteten Organe sah man die Stäbchen überall im Inhalt der Blutgefässe, häufig im Innern farbloser Zellen, so besonders in der Lunge. Die Untersuchung der Leberschnitte gab die Erklärung für das eigenthümliche makroskopische Bild: im Bereich der weissen Flecke war vom Lebergewebe nichts mehr zu erkennen, auch fehlte die Kernfärbung gänzlich in diesen Partien; im Centrum der ungefärbten Bezirke aber sah man dichte intravasculäre Anhäufungen von Stäbchen. Die in den Lebergefässen angehäuften Bacillen hatten mithin das sie umgebende Lebergewebe in einer gewissen Ausdehnung necrotisirt. Bei einzelnen, längere Zeit in Alkohol aufbewahrten Lebern fiel diese weisse necrotische Masse heraus, so dass die Oberflächen der Lebern ein ganz zerfressenes Aussehen darboten. Von der Lunge und Leber dieser Maus wurde je eine neue Maus geimpft, auch wurden Culturen aus Leber, Milz und Lunge in Fleischwasser-Pepton-Gelatine auf Objectträgern angesetzt. Nach zwei Tagen waren in allen Impfstrichen dieselben Culturen gewachsen. Die mit Leber geimpfte Maus starb nach 7, die mit Lunge geimpfte nach 9 Tagen. Beide Mäuse boten denselben höchst charakteristischen Sectionsbefund wie die erste Maus. Von der nach 7 Tagen verendeten Maus wurden wiederum zwei Mäuse geimpft mit Blut resp. Lunge: nach 5 Tagen starb die erste, nach 6 Tagen die zweite, wiederum Milztumor und weissfleckige Leber darbietend. Eine mit Leber geimpfte neue Maus starb nach 5 Tagen; eine mit Blut von dieser geimpfte nach 7 Tagen; eine mit Blut von dieser letzten geimpfte Maus endlich wiederum nach 7 Tagen. Es war daher klar, dass die Einimpfung der Stäbchen eine typische, gesetzmässig verlaufende, höchst charakteristische Impf-Infectionskrankheit bei Mäusen zur Folge hatte.

Um ganz sicher zu sein, dass die Stäbchen in der Maus identisch waren mit den in der Leber der Taube gefundenen, wurden zwei Tauben mit einer Reincultur der Stäbchen, welche aus der Leber einer Maus gewonnen waren, in den Schnabel geimpft. Drei Tage nach der Impfung zeigten sich auf der gerötheten Maulschleimhaut bei der einen Taube mehrere weisse Belagsinseln in den Schnabelwinkeln, bei der zweiten ausserdem noch einige Inseln am Gaumen. 10 Tage nach der Impfung waren bei der ersten die Schnabelwinkel und die hintere Partie der Zunge mit Exsudat bedeckt, bei der zweiten die ganze Maul- und Rachenhöhle mit gelblichweissen Exsudatmassen angefüllt. 14 Tage nach der Impfung war bei der einen der Belag zum Theil schon abgestossen, während bei der anderen sich der Zustand erheblich verschlimmert hatte. Der Boden der Mundhöhle und der Zungengrund waren von den weissen Massen nicht nur bedeckt, sondern, wie sich nach Entfernung eines Theiles des Belages ergab, starr infiltrirt. Am 23. Tage nach der Impfung starb die Taube in äusserst marantischem Zustande. Im Ausstrich des Lungen- und Lebergewebes fanden sich wiederum die Stäbchen. Eine mit Lebersubstanz geimpfte Maus starb am 5. Tage unter denselben Erscheinungen und denselben Befund darbietend wie die Maus, aus deren Organen die Cultur zur Impfung der beiden Tauben gewonnen war. Von dieser Maus aus wurde eine Reihe von Uebertragungen von Maus zu Maus fortgeführt. Nachstehend die Uebersicht der Impfungen.

Es wurden geimpft

von der Leber der Taube:	eine Maus	I. Gen.	† nach 5 Tagen,
mit Leber dieser Maus:	eine Maus	II. Gen.	† nach 7 Tagen,
mit Leber:	eine Maus	III. Gen.	† nach 5 Tagen,
mit Leber:	eine Maus	IV. Gen.	† nach 7 Tagen,
mit Leber:	eine Maus	V. Gen.	† nach 5 Tagen,
mit Leber:	zwei Mäuse	VI. Gen.	†† nach 8 Tagen,
mit Lunge und Leber:	je eine Maus	VII. Gen.	†† nach 5 resp. 6 Tagen,
mit Leber der zweiten:	zwei Mäuse	VIII. Gen.	†† nach 8 Tagen,
mit Leber:	zwei Mäuse	IX. Gen.	†† nach 6 resp. 7 Tagen,
mit Leber:	zwei Mäuse	X. Gen.	†† nach 6 Tagen,

mit Lunge und Leber:	je eine Maus	XI. Gen.	†† nach 4 resp. 5 Tagen,
mit Leber:	zwei Mäuse	XII. Gen.	†† nach 5 Tagen,
mit Leber:	eine Maus	XIII. Gen.	† nach 5 Tagen,
mit Leber:	eine Maus	XIV. Gen.	† nach 5 Tagen,
mit Leber:	eine Maus	XV. Gen.	† nach 5 Tagen,
mit Leber:	eine Maus	XVI. Gen.	†† nach 4 resp. 5 Tagen,
mit Leber:	eine Maus	XVII. Gen.	† nach 4 Tagen.

Von der Leber der letzten Maus wurde eine Cultur in Fleischwasser-Pepton-Gelatine angesetzt: es wuchsen dieselben bei auffallendem Licht weissen, bei durchfallendem Licht bräunlichen Colonien.

Da die Mäuse mit einer solchen Sicherheit und mit so charakteristischen Symptomen nach den Impfungen mit einem die Stäbchen enthaltenden Material erkranken, so werden sich dieselben als ein werthvolles Reagens auf die Anwesenheit der Stäbchen bei späteren Untersuchungen über die Diphtherie der Tauben verwerthen lassen.

III. Die Diphtherie beim Kalbe.

Eine exquisit contagiöse Diphtherie kommt in epidemischer Verbreitung bei den Kälbern vor. Eine ausführliche Beschreibung derselben hat zuerst Damman geliefert in der deutschen Zeitschrift für Thiermedicin, 3. Bd., 1876, S. 1—27. Auf einem Gute starben im Winter 1874/75 zahlreiche Saugkälber. Das gleiche Schicksal ereilte im Frühjahr 1876 nahezu sämmtliche Saugkälber — etwa 20 an der Zahl —, welche in demselben Stalle untergebracht waren. Die Krankheit begann gewöhnlich in der Maulhöhle. In der Backenschleimhaut, in der Schleimhaut der Zunge und im Involucrum des harten Gaumens fanden sich gelbe, an der Oberfläche zerklüftete Einlagerungen, welche tief in das Gewebe der Schleimhaut sich hineinerstreckten, und stellenweise sogar die Knochen in Mitleidenschaft zogen. Sie erreichten die Dicke von $1-1\frac{1}{2}$ cm. Häufig war auch der Kehlkopfeingang und der Kehlkopf selbst, bisweilen auch die Nasenhöhle in gleicher Weise afficirt. Ausserdem fanden sich dieselben Einlagerungen noch in der Haut des Klauenspaltes der Vorderfüsse. Grosse Mattigkeit, geringe Sauglust, Speichelfluss aus dem Maule, gelblicher Ausfluss aus den Nasenlöchern, matte Hustenstösse und Durchfall charakterisirten das Krankheitsbild. Die Krankheitsdauer war eine verschieden lange: In einzelnen Fällen trat der Tod schon am 4. oder 5. Krankheitstage ein, in anderen zog sich der Verlauf durch mehrere Wochen hin. Bei den Sectionen fanden sich, ausser den diphtheritischen Processen in den ersten Wegen, gelbe Einlagerungen in der Schleimhaut des Dickdarms, in den Lungen erbsen- bis haselnussgrosse, graugelbliche, zum Theil eitrig zerfallene Herde inmitten von braunrothen pneumonisch erkrankten Partien. Bei oberflächlicher Lage dieser Herde fehlte nicht eine fibrinöse oder fibrinös-eitrige Pleuritis. Herz, Leber und Nieren waren intact.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der gelben Schleimhaut-Einlagerungen fand Damman zahlreiche, ausserordentlich kleine, glänzende Körnchen, welche sich gegen Chloroform, Aether, Säuren und Alkalien resistent verhielten. In Schnitten, welche mit Carmin behandelt waren, zeigten sie sich viel weniger gefärbt als die anderen Bestandtheile des Präparates. An den isolirten Gebilden liess sich deutlich Eigenbewegung wahrnehmen. Damman nahm daher nicht Anstand, sie als Mikrokokken aufzufassen. Ausser diesen Mikrokokken fand er noch, aber in weit geringerer Zahl, Stäbchenbacterien in den Schleimhauteinlagerungen. Während die oberflächlichen Schichten der Schleimhaut fast nur aus Mikrokokken bestanden, enthielten die mittleren und tieferen Schichten ein dichtes Netz feinerer und gröberer Fibrinfäden, in deren Maschen stellenweise farblose Rundzellen eingelagert waren. Daneben fanden sich in diesen

Schichten Detritus und Mikrokokken; die Zahl der letzteren war dort eine viel geringere; an manchen Orten fehlten sie ganz. In den tieferen Theilen der Einlagerung in der Zunge bemerkte Damman noch Reste von Muskelfasern, kaum als solche kenntlich, und zwischen denselben lange Reihen von Mikrokokken. Mikrokokken und Fibrinfäden fand er auch in den Einlagerungen des Darmcanals und Klauenspaltes; in den pneumonischen Herden: Mikrokokken vereinzelt und in Ballen, daneben auch längere und kürzere Stäbchenbacterien. Die Mikrokokken aber hielt er für das Wesentliche bei allen diesen Processen; in ihnen glaubte er das Contagium der Kälberdiphtherie gefunden zu haben. Er acceptirte daher den Ausspruch Eberth's „Ohne Mikrokokken keine Diphtherie!" Uebertragungsversuche auf Lämmer waren von Erfolg — es entstand dieselbe Krankheit. Zwei mit Theilchen einer diphtheritischen Einlagerung aus der Zunge eines Kalbes in die Schenkelmuskulatur geimpfte Kaninchen starben am folgenden Tage. Bei der Section derselben fand sich ein schmutziggrauer Anflug der Wundränder, grünlichgraue Färbung der Fascien, punktförmige und streifige Hämorrhagien in den Muskeln in weiterem Umkreise um die Impfstelle; in dem Blute zahlreiche Mikrokokken: ein Befund, welcher mit den von Hueter und Tommasi Crudeli nach Einimpfung diphtherischer Massen vom Menschen beobachteten Resultaten übereinstimmte. Damman war deshalb geneigt, das Contagium der Kälberdiphtherie mit dem der menschlichen Diphtherie zu identificiren, um so mehr, als kurz vor der Entstehung der Seuche ein Kind des Kutschers auf dem Gute an Diphtherie gestorben war. Diese Ansicht schien auch noch dadurch eine Bestätigung zu finden, dass die mit der Behandlung der Kälber beschäftigten Personen an heftigen Rachencatarrhen, ein Individuum sogar mit Membranbildung im Rachen erkrankte. Die Krankheit hatte endlich auch das noch mit der menschlichen Diphtherie gemein, dass auch bei ihr das jugendliche Alter eine hervorragende Rolle spielte. Durch alle diese Momente konnten jedoch die durch die gänzliche Verschiedenheit der Localaffectionen erweckten Zweifel an der Identität beider Krankheiten nicht beseitigt werden. Es schien mir deshalb von hohem Interesse, auch die Kälberdiphtherie mit den neueren Untersuchungsmethoden zu studiren, und die Befunde bei dieser Krankheit mit den bei der Diphtherie der Menschen gewonnenen zu vergleichen.

Durch die Güte mir befreundeter Herren wurde ich in den Stand gesetzt, im Laufe der letzten zwei Jahre von dieser verhältnissmässig seltenen Krankheit 7 Fälle, welche verschiedenen, nach Ort und Zeit von einander getrennten Epidemien entstammten, auf Schnitten zu untersuchen. Leider standen mir immer nur die local erkrankten Rachen- und Halsorgane zur Verfügung (in einem Falle ausserdem noch die Lungen), so dass ich über die an den inneren Organen vorkommenden Veränderungen ein eigenes Urtheil nicht gewinnen konnte. In allen den 7 Fällen fanden sich genau dieselben Läsionen, welche wir aus der Schilderung Damman's zur Genüge kennen. In einem Falle hatte die gelbliche, an der Oberfläche zerklüftete Einlagerung ihren Sitz im seitlichen hinteren Abschnitt der Zunge, in den übrigen in den Vertiefungen neben den Ligamentis ary-epiglotticis, in den Kehlkopftaschen und in der Trachea. Auf Durchschnitten sieht man die gelblichen Massen tief in die Schleimhaut eindringen, am Kehlkopf meist bis an die Knorpelgrenze; ein schmaler röthlicher Saum bildet bisweilen die Grenze nach dem gesunden Gewebe zu. Die obersten Partien sind käsig bröckelig, die tieferen hingegen fest gefügt. Von allen Fällen wurden, nach der Härtung in Alkohol, Schnitte angefertigt, und diese mit der kalihaltigen Methylenblaulösung gefärbt. Bei schwacher Vergrösserung zeigte sich folgendes in allen Fällen wiederkehrendes Bild: Eine breite ungefärbte kernlose Masse ragte nach aussen weit über das Niveau der Schleimhaut hervor und ging nach innen tief in die Mucosa resp. Submucosa hinein. Die oberste Schicht dieser Masse war intensiv blau gefärbt; blaue, rundliche Flecke und Striche gingen eine kleine Strecke weit in dieselbe hinein. Dann folgte eine breite, vollkommen farblose Zone. Erst an der Gewebsgrenze wurden in dieser letzteren wieder gefärbte Theile sichtbar, und zwar waren dies feine, wellige Linien, deren Längsdurchmesser senkrecht zum Gewebe stand. Stellenweise sah man auch dickere blaue Bündel dieser Linien spiessförmig in das Gewebe vordringen, welche von demselben durch eine schmale, ungefärbte Zone getrennt waren. Die Gewebsgrenze war blau punctirt; erst weiter nach innen zu sah man nor-

males Gewebe. Bei stärkerer Vergrösserung ergab sich folgende Erklärung für das geschilderte Bild: Die blauen Massen an der Oberfläche bestanden aus Haufen und Zügen der verschiedensten Bacterien, vorwiegend jedoch aus Mikrokokken. In der breiten ungefärbten Masse liess sich eine Structur nicht mehr erkennen. Bacterien irgend welcher Art waren in derselben nicht vorhanden. Erst nach der Gewebsgrenze zu begannen blaue Körnchen von unregelmässiger Form und Grösse sichtbar zu werden; zwischen diesen vereinzelte, noch erhaltene Zellen. In dem körnigen Detritus tauchten hie und da lange, schlecht gefärbte Bacillen auf. Weiter nach innen zu wurden diese immer zahlreicher, massiger und intensiver gefärbt: noch weiter nach innen sah man lange, wellige Züge und dichte Haufen derselben wie eine geschlossene Phalanx gegen das Gewebe andringen, getrennt von ihm durch eine schmale ungefärbte Zone, jenseits welcher eine dichte Kerninfiltration das Gewebe erfüllte — ein wahrhaft klassisches Bild einer Bacilleninvasion. An einzelnen Stellen war das Bild ein etwas anderes: man sah dort im lockeren Bindegewebe die Bacillen in dem Gewebe selbst vordringen. Die Necrose war an diesen Stellen, wo die Bacillen weniger dicht lagen, nicht so deutlich ausgesprochen. In den pneumonisch erkrankten Partien der Lungen waren die Bilder genau dieselben, wie in den afficirten Organen der ersten Wege. Die Invasion findet ohne Zweifel von den Bronchien aus statt, nachdem die Thiere Theilchen der abgestossenen Einlagerungen aspirirt haben.

Die Länge der einzelnen Bacillen lässt sich nicht genau angeben, weil sie meist zu langen Fäden vereinigt sind. Hin und wieder nimmt man jedoch an diesen eine Theilung wahr, ähnlich wie an den Milzbrandfäden. Man erkennt dann, dass die einzelnen Glieder etwa 5 bis 6 Mal so lang wie breit sind. Ihre Breite dürfte etwa die Hälfte derjenigen der Oedembacillen ausmachen. Ueber die pathogene Bedeutung der Bacillen kann man, wenn man nur einmal die charakteristische Art ihres Eindringens in das Gewebe gesehen hat, auch nicht einen Augenblick im Zweifel sein. Da sie nun in allen 7 Fällen in ganz gleicher typischer Weise gefunden wurden, so bin ich fest davon überzeugt, dass sie die Ursache der Kälberdiphtherie darstellen, dass hingegen aber die an der Oberfläche der Einlagerungen aufgefundenen Mikrokokken nur rein zufällige, von aussen eingedrungene Begleiter des Processes sind, welche in dem necrotischen Gewebe einen günstigen Boden für ihre Weiterentwickelung gefunden haben.

Damman hat wahrscheinlich mit den ihm zu Gebote stehenden Hülfsmitteln die in die Tiefe vordringenden Bacillen überhaupt nicht zu erkennen vermocht, und hat deshalb, beeinflusst durch die damaligen Untersuchungsergebnisse bei der menschlichen Diphtherie, die auf der Oberfläche gewucherten Mikrokokken für das Contagium gehalten. — Dass die beschriebenen Bacillen sowohl was ihre Form, als auch was ihr Verhalten zu den erkrankten Theilen anlangt, gänzlich verschieden sind von den Stäbchen, welche in den diphtherischen Producten beim Menschen gefunden werden, bedarf wohl kaum einer Begründung. Bei der Diphtherie des Menschen haben wir weit ausgedehnte, an der Epithel-Schleimhautgrenze verlaufende Processe, welche sich vorwiegend durch pseudomembranöse Auflagerungen kennzeichnen. Die möglicherweise dieselben bedingenden kleinen, kurzen Bacillen finden wir in den äusseren Schichten dieser letzteren. Bei der Kälberdiphtherie dagegen sehen wir einen local begrenzten Process vor uns, welcher zwar auch eine über das Schleimhautniveau prominirende Exsudation im Gefolge hat, zugleich aber auch eine tief in die Mucosa und Submucosa hineinreichende Zerstörung der Gewebe bedingt (Diphtheritis profunda, Schütz). Hier finden wir grosse, lange wellige Fäden bildende Bacillen an der inneren Grenze der vernichteten Gewebspartien.

Was nun die Uebertragbarkeit der Kälberdiphtherie auf andere Thiere anlangt, so haben die Versuche Damman's dargethan, dass ausser den Kälbern auch Lämmer in typischer Weise nach den Impfungen erkranken. Die Kaninchenimpfungen mit ihrem rasch letalen Verlaufe sind als gelungene Uebertragungen der Krankheit nicht anzusehen. Im Blute der Kaninchen wurden Mikrokokken gefunden; die Thiere sind daher an einer Septicämie gestorben, welche durch die Einführung pathogener, im Impfmaterial accidentell vorhanden gewesener Mikrokokken bedingt worden ist.

Da mir nur in einem Falle ganz frisches, für Impfungen verwerthbares Material zur Verfügung stand, so habe ich selbst nur eine geringe Zahl von Uebertragungen ausführen können.

In diesem Falle fand sich eine gelbliche, ca. 2 cm tief eindringende Masse zwischen der Basis des Kehldeckels und dem Zungengrunde. Nach Abtragung der oberflächlichen Schichten wurden Partikelchen von der Grenze der Einlagerung und des gesunden Gewebes entnommen, und 2 Mäusen unter die Haut des Rückens, 2 Meerschweinchen und 2 Kaninchen unter die Haut der linken Seite, und einem Kaninchen in die eröffnete Trachea eingeführt.

7 Tage nach der Impfung starb die erste, 10 Tage nach derselben die zweite Maus. Der Befund war ein höchst interessanter: Die Impfstelle hatte sich in ein groschengrosses, übelriechendes, zum Theil mit einem Schorfe bedecktes Ulcus mit graugelblichem, speckigen Grunde verwandelt. Diese speckige Degeneration erstreckte sich in der Ausdehnung eines Markstückes in die Muskulatur der Umgebung hinein. Bei der einen Maus ging dieselbe durch die ganze Rückenmuskulatur bis in die Bauchhöhle. In den Lungen der Mäuse fanden sich pneumonische Herde. Bei der Untersuchung auf Schnitten zeigte sich bei beiden Thieren folgendes Bild: Aussen auf der Geschwürsoberfläche verschiedene Arten von Bacillen, kurze Bacillen und Mikrokokken, dann necrotisches Gewebe und, nach dem gesunden zu, die welligen Züge der Bacillen — kurz Bilder, welche mit den an den erkrankten Organen der Kälber beobachteten absolut identisch waren. Bei den Meerschweinchen entwickelten sich an den Impfstellen kleine Abscesse, welche zum Aufbruch kamen und verheilten. 8 Tage nach der Impfung starb eines von den unter die Bauchhaut geimpften Kaninchen und das in die Trachea geimpfte. Bei dem ersteren fand sich ein blutig-seröses, subcutanes Oedem, in welchem verschiedene Bacterienarten enthalten waren; bei dem zweiten eine hämorrhagische Infiltration des Unterhautgewebes, und ein käsiger Abscess auf der Trachea; in den Lungen einzelne pneumonische Herde, in welchen verschiedene Bacterien, ovale Kokken und Stäbchen, nachweisbar waren; ein einheitlicher, charakteristischer Process, wie bei den Mäusen, hatte sich nicht entwickelt. Auch das 3. Kaninchen, welches 24 Tage nach der Impfung starb, war nicht in Folge einer Invasion der welligen Bacillen gestorben. Es fand sich am Bauche ein käsig-eiteriger Abscess, ausserdem eine Pneumonie beider Lungen, und geringe Milzanschwellung. In dem Abscesseiter waren verschiedene Bacterienformen, vorwiegend kurze ovale Bacterien enthalten, in den pneumonischen Lungen waren überhaupt keine Bacterien aufzufinden.

Von der zuerst gestorbenen Maus wurden weiter geimpft: 2 Mäuse, von welchen die eine nach 13, die andere nach 30 Tagen starb. Bei beiden war der Befund genau derselbe, wie bei den beiden ersten Mäusen: Markstückgrosses, graugelbliches, die Bauchwand durchsetzendes Infiltrat. Bei der zuerst verstorbenen waren die rechte Niere, die Leber und der Dickdarm von gelblichen Exsudatmassen eingehüllt, in welchen grosse Mengen von Bacillen nachgewiesen werden konnten.

Mit diesem Exsudat wurden 3 Mäuse am Rücken und ein Kaninchen am rechten Ohr geimpft, ausserdem Culturen in Fleischwasser-Pepton-Gelatine, in Hühnerbouillon-Gelatine und auf erstarrtem Hammelblutserum angestellt; Kälberblutserum war gerade nicht vorhanden. Ein Theil der Culturen wurde bei Zimmertemperatur, ein Theil im Brütapparat aufgestellt. In keinem einzigen der Gläschen fand sich auch nur die geringste Entwickelung. — Das Kaninchen starb nach 28 Tagen. An der Impfstelle lag ein haselnussgrosser Abscess, in dessen Inhalt nur eine Art von Bacillen enthalten war; als Todesursache fand sich eine Pneumonie des rechten Unterlappens. Auch dieser Uebertragungsversuch auf das Kaninchen war somit nicht von Erfolg. Weitere Versuche an Kaninchen wurden nicht angestellt. Mit diesen negativen Versuchsergebnissen halte ich jedoch die Frage nach der Empfänglichkeit der Kaninchen für die Bacillen der Kälberdiphtherie noch keineswegs als in negativem Sinne entschieden, da die Zahl der Versuche zu gering ist.

Von den 3 Mäusen starb die erste nach 10 Tagen. Ausgedehntes gelbgraues Infiltrat am Rücken, bis zum Oberschenkel herabgehend; seitliche Bauchwand necrotisirt; Exsudat auf Leber, Nieren und den rechts liegenden Darmpartien; in den Lungen mehrere pneumonische

Herde. Nach 21 Tagen starb die zweite, nach 27 Tagen die dritte Maus mit nahezu denselben Sectionsbefunden. Von der ersten Maus wurden wiederum zwei Mäuse geimpft (4. Uebertragung), welche gleichfalls nach 17 resp. 18 Tagen mit dem charakteristischen Befunde starben. Zum fünften Male wurde von der zuletzt gestorbenen Maus die Krankheit auf 2 Mäuse übertragen, zugleich auch auf dem inzwischen beschafften Kälberblutserum eine Aussaat vorgenommen. Beide Mäuse erkrankten schwer. Grosse Partien der Rückenhaut stiessen sich necrotisch ab; der Process kam jedoch im Verlaufe von 4 Wochen zur Heilung. In dem Kälberblutserum hatte sich im Brütapparate rings um die ausgesäten Muskelpartikelchen ein weisslicher Saum gebildet, welcher wie die Untersuchung ergab, ausschliesslich aus denselben Bacillen bestand, welche in den Gewebsschnitten gefunden waren. Eine Uebertragung dieser Cultur auf ein neues Gläschen mit Kälberblutserum schlug fehl. Als nach etwa 4 Wochen die Mäuse 5. Generation zur Heilung gelangten, wurde mit dieser Cultur noch eine Impfung versucht. Sie war indessen nicht von Erfolg gekrönt. Wahrscheinlich waren die Bacillen schon abgestorben. Das Material war somit erschöpft, so dass weitere Culturversuche nicht angestellt werden konnten.

Den definitiven Beweis, dass die in den Schnitten von 7 Fällen gefundenen, und mit Erfolg auf Mäuse übertragenen Bacillen die Ursache der Kälberdiphtherie sind, habe ich deshalb noch nicht erbringen können. Diesbezügliche Versuche sind augenblicklich bereits im Gange, so dass ich die Hoffnung habe, in Bälde, durch die Verimpfung von Reinculturen der Bacillen auf Kälber, die Beweisführung für die bacilläre Natur der Kälberdiphtherie zum Abschluss zu bringen.

Wie bereits erwähnt, lässt sich die Diphtherie der Kälber auf Lämmer übertragen. Auch spontan soll unter den Lämmern eine ausserordentlich perniciöse Diphtherie vorkommen, welche nach der Beschreibung mit der der Kälber grosse Aehnlichkeit hat.

Von hohem Interesse wäre es, zu erforschen, ob auch bei dieser Krankheit dieselbe Bacillenart als ätiologisches Moment nachzuweisen wäre. Dass den bei der Kälberdiphtherie gefundenen sehr ähnliche Bacillen im Körper des Schafes wuchern können, beweist eine von Koch gemachte Beobachtung. Koch fand in Schnitten der Hornhaut eines pockenkranken Schafes und zwar am Rande eines Hornhautgeschwürs, zwischen der massenhaften Kernanhäufung in der Umgebung der Geschwüre einen dichten Filz von leicht gekrümmten, wellig gebogenen Bacillen. An manchen Stellen schoben sich die Bacillenmassen vor den Kernen her in das noch intacte Hornhautgewebe hinein, weshalb Koch es für wahrscheinlich hielt, das die Ulceration durch die Einwanderung der Bacillen bedingt war. Die Photogramme dieser Schnitte, welche er auf Tafel VIII. unter No. 47 und 48 im ersten Bande dieser Mittheilungen veröffentlicht hat, geben ein sehr anschauliches Bild dieser Bacillen. Dieselben gleichen den von mir bei der Kälberdiphtherie gefundenen an Gestalt, Grösse und Anordnung so vollkommen, dass man die beiden Bacillenarten für identisch zu halten geneigt sein könnte.

Bei den Uebertragungsversuchen von syphilitischen Producten auf Kaninchen lernte ich noch eine dritte Art von Bacillen kennen, welche denen der Kälberdiphtherie morphologisch sehr ähnlich war.

Das Verhalten dieser Bacillen ist, besonders dem Kaninchen gegenüber, ein so überaus interessantes und für die Pathologie wichtiges, dass ich eine Einfügung der mit denselben angestellten Versuche für wohl gerechtfertigt halte. Ich halte mich sogar für verpflichtet zu dieser Darstellung, da ich spontane Uebertragungen dieser Bacillen beobachtet habe, welche unter genau denselben localen diphtheritischen Erscheinungen verliefen wie die natürlichen Infectionen bei den Kälbern, und welche lebhaft an die Uebertragung der Diphtherie des Menschen durch Küsse erinnerten.

Nach den Angaben Haensell's[1]) sollten, in Folge von Einbringung syphilitischen Materiales in die vordere Augenkammer von Kaninchen nach Ablauf mehrerer Monate gelbliche, vascularisirte Knötchen entstehen, welche Haensell als Gummata ansprach. Zur Controle

[1]) Graefe's Archiv für Ophthalmol. Bd. XXVII. 3. Abth.

dieser Angaben wurden einer grossen Zahl von Kaninchen Partikelchen frisch excidirter syphilitischer Primär-Sclerosen sowie von breiten Condylomen in die vordere Augenkammer eingebracht. Nachdem die durch die Verwundung der Cornea bedingten Reizerscheinungen vorüber waren, traten Veränderungen in den Augen der geimpften Kaninchen nicht weiter ein. Nur in einem Versuche, bei welchem 4 Kaninchen Theilchen von nässenden breiten Condylomen in die vordere Kammer eingeführt worden waren, verlief die Impfung bei zwei von diesen Thieren in erheblich anderer Weise. Schon in den ersten Tagen nach der Impfung war die Cornea stark getrübt, doch konnte man noch weisslichgelbliche Massen durch dieselbe hindurchschimmern sehen. Nach einigen Tagen war die Cornea gelblich infiltrirt, die Iris nicht mehr erkennbar. Zu gleicher Zeit bestand lebhafte eitrige Secretion der Conjunctiva. 16 Tage nach der Impfung starb das eine Kaninchen, nach weiteren 6 Tagen auch das andere. Die Augen waren in filzige, weisslichgelbe, an der Oberfläche eiternde Massen verwandelt. In den Lungen fanden sich ausgedehnte pneumonische Infiltrationen, in Mitten derselben gelblichweisse, aus käsig bröckligem Material bestehende, linsen- bis erbsengrosse Knötchen.

Das Herz sowie die Bauchorgane boten keine Veränderungen. Partikelchen der Knötchen wurden an Deckgläschen ausgestrichen, mit Methylenblau gefärbt und untersucht. In allen Präparaten liessen sich Bacillen von verschiedener Länge, aber gleicher Dicke erkennen; an einzelnen Stellen des Präparates, namentlich da, wo gröbere Theilchen hafteten, längere, schlanke, leicht wellig gebogene Fäden. Auch in den eitrigen Massen aus den Augen der Kaninchen fanden sich vorwiegend diese Bacillen. Aehnliche hatte ich mehrfach neben anderen Bacterien in dem Secret oberflächlich ulcerirter breiter Condylome gesehen; auch in dem Secrete der verimpften Condylome waren solche Bacillen vorhanden. Es war daher sehr wahrscheinlich, dass diese auf der Oberfläche der Condylome schmarotzenden Bacillen in dem Körper der Kaninchen einen ausserordentlich günstigen Boden für ihre Entwickelung gefunden, das Auge zerstört, und von dort aus durch den Blutstrom sich auf die Lungen verbreitet hatten. Der Befund war ein so eigenthümlicher, dass es geboten erschien, das Verhalten dieser pathogenen Bacillen weiter zu verfolgen. Zweien Kaninchen wurden daher Theilchen der Lungenknoten in die vordere Augenkammer, einem dritten unter die Haut an der Innenfläche eines Ohres gebracht. Schon nach 3 Tagen war bei den ersten beiden Kaninchen die vordere Augenkammer mit eitrigen Massen erfüllt, die Cornealwunden klafften, und die Conjunctiven lieferten ein schleimig-eitriges Secret. In dem Eiter fanden sich grosse Massen der Stäbchen. 6 Tage nach der Impfung wurde das eine Thier getödtet. Das Auge war total zerstört, die Linse prolabirt, Conjunctiva und Sclera in eine gelbe, filzige Masse verwandelt; die inneren Organe waren frei. 12 Tage nach der Impfung starb das andere Kaninchen. Auch bei diesem war der stark prominirende Bulbus in analoger Weise verändert und zerstört; in den Lungen fanden sich wiederum käsige Knoten inmitten pneumonischen Gewebes, wie im ersten Falle.

Das dritte, unter die Haut des einen Ohres geimpfte Kaninchen starb 8 Tage nach der Impfung. Das Ohr war enorm geschwollen, ödematös. An der Impfstelle fand sich ein groschengrosser Schorf, unterhalb welchem ein festes käsiges Infiltrat das Ohr durchsetzte. Dasselbe erstreckte sich nach abwärts bis zu den unterhalb der Ohrmuschel gelegenen Drüsen, welche ebenfalls von gelblichen Herden durchsetzt waren. In den Lungen fanden sich zahlreiche käsige Herde; im rechten Oberlappen eine haselnussgrosse, käsige Massen enthaltende Caverne. In dem käsigen Materiale wurden keine Bacillen gefunden, sehr reichliche Mengen dagegen am Rande des Processes. In der Wand des rechten Vorhofes, sowie in der Wand des linken Ventrikels lag je ein erbsengrosser graugelblicher Knoten, welcher bis nahe an das Endocardium heranreichte. Auch in diesen Herden waren die Bacillen nachweisbar.

Mit dem Herde im Vorhofe wurden geimpft:

ein Kaninchen (No. 1) in die rechte vordere Augenkammer;

ein Kaninchen (No. 2) am rechten Ohr.

Ausserdem wurde

ein Kaninchen (No. 3) von einem Lungenknoten am linken Ohr geimpft.

Nach 9 Tagen starb Kaninchen 2. Das Ohr war dick, blauroth; von der käsig veränderten Impfstelle aus zogen gelblichweisse Streifen nach abwärts bis zum Kieferwinkel und von da bis zur Brustapertur. In den unteren Lungenpartien zahlreiche, bis haselnussgrosse, gelbgraue Herde; linke Lunge durch fibrinöses Exsudat mit der Brustwand verklebt. Im rechten Herzen ein graugelber Herd. Leber, Milz und Nieren frei; in allen Herden die Bacillen. Nach 10 Tagen starb Kaninchen 1. Das Auge war total zerstört, in eine gelbe, filzige Masse verwandelt. In den Lungen vereinzelte Knoten inmitten pneumonischen Gewebes. Herz frei, ebenso die Bauchorgane. Nach 13 Tagen endlich verendete das 3. Kaninchen. Ohr dick geschwollen, gelblich infiltrirt; Infiltration zieht sich bis zum Kieferwinkel nach abwärts. Drüsen daselbst geschwollen. Linker unterer Lungenlappen braunroth, derb, enthält mehrere gelblichweisse, käsige Knoten. Zahlreiche subpleurale Ecchymosen. In der Herzspitze ein erbsengrosser, graugelblicher Herd. Die übrigen Organe unverändert. In den Herden überall dieselben Bacillen. Der Herd aus dem Herzen wurde mit Wasser verrieben. Von dieser trüben Flüssigkeit erhielten:

ein Kaninchen (No. 1) einen Theilstrich subcutan am rechten Ohr;
zwei Kaninchen (No. 2 und 3) je $^1/_2$ Spritze in die rechte Ohrvene injicirt.

Kaninchen 2 und 3 starben nach 7 resp. 11 Tagen, Kaninchen 1 nach 14 Tagen. Die Sectionen ergaben folgende Veränderungen:

Kaninchen 2.: Ohr infiltrirt von einer graugelben Masse, welche sich bis zum Kieferwinkel herabzieht; Unterkieferdrüsen geschwollen. Der Unterlappen der rechten Lunge ist gelbgrau, von Gasblasen durchsetzt, necrotisch; die zuführenden Gefässe thrombosirt; nahe am Hilus findet sich ein haselnussgrosser, graugelber, derber Herd. Im Herzmuskel zwei Knoten; vereinzelte Knoten in der Leber; im Wurmfortsatz zwei breite käsige Herde; Nieren parenchymatös, frei von Herden; Milz nicht verändert.

Kaninchen 3: Am Ohr derselbe Befund. Ein Theil des linken unteren Lungenlappens necrotisch, an der Basis der necrotischen Partie ein graugelber Herd; vereinzelte Herde in der Lunge zerstreut, meist umgeben von einer Zone pneumonischen Gewebes. In der Muskulatur des Herzens 6 etwa erbengrosse Knoten. Alle übrigen Organe frei.

Kaninchen 1: Ohr wie bei den übrigen; gelbliche Streifen gehen bis in die Backenmuskulatur und das den Unterkiefer umgebende Gewebe hinein. Rechte Lunge von fibrinösen Massen überzogen; mehrere über haselnussgrosse Abschnitte derselben sind necrotisch. Auf Durchschnitten findet man stets die Gefässe dieser Partien thrombosirt, nach dem Centrum zu käsige Herde; in der linken Lunge einen gelblichen Herd, sowie mehrere hämorrhagische Herde. Das Herz ist von einem dichten fibrinösen Exsudate eingehüllt; an der Herzspitze ein grosser graugelber Herd; an dieser Stelle beide Pericardialblätter durch feste Fibrinmassen verbunden; vereinzelte kleinere graugelbe Herde in der Herzmusculatur zerstreut. Auf dem Blinddarm zahlreiche gelbliche, bis hirsekorngrosse rundliche Massen aufgelagert. Im rechten Leberlappen ein haselnussgrosser Herd, welcher mit gelblichen fibrinösen Massen bedeckt ist. Unter dem serösen Ueberzuge auf der linken Niere ein erbsengrosser, gelblicher Knoten. Milz klein, schlaff. Im Gehirn keine Veränderungen.

Zur Vervollständigung des pathologisch-anatomischen Bildes mögen noch kurz die weiteren, von Thier zu Thier fortgeführten Uebertragungen hier folgen.

Von dem Exsudat auf dem Blinddarm des letzten Kaninchens wurde ein stecknadelkopfgrosses Partikelchen zwei Kaninchen unter die Haut am Ohr gebracht. Die Thiere starben nach 9 resp. 10 Tagen. Ad I.: Ohr wie bei den übrigen, vereinzelte Herde in den Lungen; im Herzen ein grosser Knoten, von welchem ausgehend eine fibrinöse Pericarditis, ein Herd in der Leber. Ad II.: Ohr wie oben. Im rechten untern Lungenlappen ein haselnussgrosser Herd, ein Theil des Lappens necrotisch. Im Herzen 8 Herde von verschiedener Grösse. Bauchorgane frei.

Mit dem fibrinösen Exsudat des Pericardiums wurde ein Thier am linken Ohr geimpft; dasselbe starb nach 11 Tagen. Am Ohr die bekannten Veränderungen. Im linken unteren Lungenlappen ein Knoten. Alle übrigen Organe frei.

Aus der käsigen Masse im Ohr wurde weiter ein Kaninchen am Ohr geimpft. Der Tod trat ein nach 9 Tagen. Ohr wie bei den vorigen. In der Lunge vereinzelte gelbe Massen pneumonischen Gewebes.

Aus dem Infiltrat des Ohres wurde wiederum ein Kaninchen am Ohr geimpft; dasselbe erlag nach 6 Tagen. Ohr enorm geschwollen und infiltrirt. Zahlreiche Herde im Herzen und in den Lungen; Spitze des linken Unterlappens necrotisch. Uterus von Exsudat eingehüllt. Innenfläche des linken Hornes diphtheritisch verändert, weiter nach aufwärts ein Fötus; rechtes Horn leer; Schleimhaut nicht wesentlich verändert.

Aus einem Herzmuskelknoten wurden endlich zwei Kaninchen am Ohr geimpft; dieselben starben nach 7 resp. 9 Tagen. Ad I.: Ohr wie oben; linke obere Lungenspitze necrotisch, im Centrum der Lunge ein Herd; im Herzen 2 Knoten. Ad II.: Ausser den localen Veränderungen Herde in den Lungen; im Herzen und in den Nieren.

In allen Fällen fanden wir die necrotisirenden, käsigen Processe an der Impfstelle; in den Lungen Herde mit hämorrhagisch pneumonischer Umgebung oder auch Necrose ganzer Lungentheile; ausserdem Herde im Herzen. Da wo diese Herde an die Oberfläche der Organe gedrungen waren, sahen wir durch sie Exsudationsprocesse auf den serösen Häuten herbeigeführt. Die Veränderungen waren meist auf Lunge und Herz beschränkt, nur selten fanden sich auch Knoten in den Organen der Bauchhöhle. In allen diesen Producten waren stets dieselben schlanken Bacillen nachweisbar. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind so eigenthümlich, so scharf charakterisirt, dass sie der Krankheit ein ganz specifisches Gepräge verleihen. Dass die in den veränderten Theilen gefundenen Bacillen die Ursache der Krankheit waren, liess sich wohl kaum bezweifeln, da ihr Vorkommen ein ganz constantes war und sich ausschliesslich auf die veränderten Partien beschränkte. Der definitive Beweis dafür konnte auch durch die Verimpfung von Reinculturen geführt werden.

Bei den zahlreichen, mit Theilchen aus den Herzknoten der frischen Cadaver angestellten Culturversuchen ergab sich, dass die Bacillen in Fleischwasser-Pepton-Gelatine nicht wuchsen, auch nicht bei Zuckerzusatz. Ebensowenig wuchsen sie in 1 proc. neutralem Althäadecoct, in Molken, in Ascites-Flüssigkeit, in Infusen aus Muskeln vom Rinde und vom Menschen. In Hammelblutserum wuchsen sie nur kümmerlich; besser in Pferdeblutserum und Hühnerbouillon. Am besten jedoch in neutraler Kaninchenbouillon. Um das in die Bouillon hineingeworfene Partikelchen bildete sich nach etwa 3 Tagen ein weisser Flaum, so dass das Partikelchen gleichsam in Watte eingehüllt erschien. Schüttelte man etwas, so dass sich Theilchen des Flaumes loslösten, so sah man nach wenigen Tagen zahlreiche weisse Flocken in der Flüssigkeit schwimmen, welche ausschliesslich aus einem dichten Gewirr der zu langen Fäden ausgewachsenen Bacillen bestanden. Die gefärbten Fäden zeigten mehrfach ein eigenthümlich geflecktes Aussehen; helle Stellen wechselten mit intensiv gefärbten Partien ab. Eine Sporenbildung war dies nicht, da den hellen Stellen der den Sporen eigene Glanz fehlte. Hin und wieder boten die Fäden eigenthümliche Verdickungen, sogar spindelförmige Anschwellungen. Derartige unregelmässige Formen werden von den Botanikern als Involutionsformen bezeichnet. Sie entstehen bei dem allmäligen Absterben der Fäden und sind durch die Zusammensetzung der Nährsubstrate bedingt. Ich vermuthe, dass in unserem Falle der starke Gehalt der Culturflüssigkeit an dem zum Neutralisiren verwandten phosphorsauren Natron die Ursache der Bildung der Involutionsformen war.

Mit einer kleinen Flocke aus einer Cultur in Kaninchenbouillon wurde ein Kaninchen am Ohre geimpft. An der Impfstelle entwickelte sich die charakteristische käsige Infiltration. Am 6. Tage wurde das Ohr abgeschnitten und auf Schnitten untersucht. Es zeigten sich enorme Mengen von Bacillen in dem erkrankten Gewebe. Zwei mit Theilchen des Ohrinfiltrates ge-

impfte Kaninchen starben nach 9 resp. 10 Tagen, beide mit sehr zahlreichen Herden in den Lungen und in den Herzen. Das Kaninchen, welchem das Ohr abgeschnitten war, starb nicht: das Ohr war unterhalb der Grenze, bis zu welcher der Process vorgeschritten war, abgeschnitten worden; wahrscheinlich waren noch keine Bacillen in den Blut- resp. Lymphstrom eingedrungen. Aus den Knoten im Herzen wurden Culturen in Pferdeserum angesetzt. Schon nach 4 Tagen zeigte sich üppiges Wachsthum in allen Gläschen, und zwar nicht an der Oberfläche, sondern in der Tiefe des Serums. Die Culturen wurden im Brütapparat belassen. Als sie nach 46 Tagen auf ihre Entwicklungsfähigkeit geprüft wurden, waren sie abgestorben, ebenso wie die Cultur, aus welcher das Kaninchen am Ohr geimpft war.

Uebertragungen auf andere Thiere wurden nur in beschränktem Maasse vorgenommen. Ein Affe erwies sich ganz unempfänglich für die Bacillen; bei Meerschweinchen entwickelte sich in mehreren Fällen nur ein localer Abscess, welcher verheilte; ein Meerschweinchen starb acht Tage nach der Impfung. Die der Impfstelle entsprechende Leistendrüse war vereitert; in der Leber fanden sich mehrere Herde, deren einer, bis an die Serosa reichend, zu einer fibrinösen Peritonitis geführt hatte. In den Herden und im Exsudat konnten die Bacillen nachgewiesen werden.

Interessant war das Ergebniss der Impfung bei den weissen Mäusen. Drei mit Theilchen aus einem Herzknoten und drei mit Exsudat geimpfte Mäuse starben nach sechs Tagen. An der Impfstelle fanden sich grünlichgelbe speckige Massen, welche in grosser Ausdehnung die Muskulatur des Rückens durchsetzten und bis tief in die Oberschenkel-Muskulatur hineinreichten. Während der letzten Lebenstage hatten die Mäuse Lähmungen der hinteren Extremitäten gezeigt; die Veränderungen in der Muskulatur gaben die Erklärung für dieselben. Bei allen Mäusen gingen die Infiltrationen bis auf das Peritoneum; bei zwei Mäusen waren das Peritoneum und die dieser Stelle anliegende Milz von der gelben Masse durchsetzt. Ueberall fanden sich in Schnitten dieser Theile lange Züge der Bacillen.

Das Bild war dem durch Uebertragung der Kälberdiphtherie-Bacillen bei Mäusen erzeugten ausserordentlich ähnlich, nur war der Verlauf in diesem Falle ein erheblich schnellerer.

Wir kommen nun zu den durch spontane Uebertragung hervorgerufenen Erkrankungen der Kaninchen.

Von den vier mit Stückchen breiter Condylome geimpften Kaninchen erkrankten, wie oben bemerkt, nur zwei an käsig-eitriger Panophthalmitis; bei den beiden andern verlor sich die in den ersten Tagen eingetretene Corneatrübung sehr bald wieder. Ein Thier starb an einer intercurrirenden Pneumonie; das vierte blieb anscheinend gesund. Sehr bald nach dem Tode der ersten Thiere begann es weniger gut zu fressen. Es magerte zusehends ab, und wurde eines Morgens todt im Käfig gefunden, 21 Tage nach dem Tode des letzten mit eitriger Panophthalmitis afficirten Thieres. Bei der Section fiel es mir auf, dass die Drüsen zwischen den Unterkieferästen geschwollen, und von käsigen Massen durchsetzt waren. Ich nahm deshalb eine Inspection der Maulhöhle vor. Da fand ich denn mehrere über groschengrosse gelbe Infiltrate in der Gaumenschleimhaut, und ein ähnliches Infiltrat in der Unterlippe. Auf Einschnitten zeigte es sich, dass dasselbe bis in den Knochen sich hineinerstreckte. Der linke obere Lungenlappen war derb, rothbraun, pneumonisch, von zahlreichen gelben bis erbsengrossen Knoten durchsetzt; vereinzelte gelblichweisse käsige Knoten lagen zerstreut in den übrigen Lungenlappen. In der Herzmuskulatur fanden sich zahlreiche graugelbe Knoten. Die Leber war frei; die Nieren leicht parenchymatös; die Milz unverändert. In allen untersuchten Knoten, sowie auch in den gelben Infiltraten in der Maulhöhle, fanden sich die bekannten Bacillen. Ohne Zweifel hatte sich dieses Thier durch Belecken der erkrankten Augen seines Gefährten inficirt. Der Einwand, dass das Thier schon durch die Impfung mit dem breiten Condylom inficirt worden sei, und dass sich zufällig Herde in der Maulhöhle entwickelt hätten — wie auch Herde im Processus vermiformis einmal vorgekommen sind — dieser Einwand dürfte sowohl wegen des Fehlens des localen Processes im Auge, als auch wegen der langen Dauer der Krankheit — 42 Tage — kaum zu rechtfertigen sein. Beweisend für die Infectio per os

ist jedoch folgende Beobachtung. Mit den eitrigen Massen aus dem Auge eines Kaninchens wurde ein kleines Kaninchen auf die rechte Hornhaut geimpft. Das kleine Kaninchen wurde darauf in einen Stall gesetzt, in welchem ein altes schwarzes Kaninchen sich befand, welches sich einer Immunität gegen die Bacillen der Mäuse-Septicämie erfreute, und zu weiteren Versuchen reservirt wurde. Innerhalb der nächsten Tage entwickelte sich der eitrig-käsige Process in dem Auge des kleinen Kaninchens; 9 Tage nach der Impfung ging es zu Grunde. Während seines Krankseins beleckte das ältere Kaninchen, wie ich mehrfach selbst beobachtet habe. das stark secernirende Auge des kleinen Kaninchens. 10 Tage nach dem Tode dieses letzteren starb dann auch das ältere Thier. An der Zungenspitze fand sich eine grauweissliche infiltrirte Stelle. Eine derbe Infiltration fand sich am linken vorderen Gaumenbogen in der Nähe des hintersten Backenzahnes. Von dort aus zogen gelblichweissliche Streifen in die Kiefermuskulatur hinein; die Kieferdrüsen waren geschwollen. Im Herzen und in den Lungen zahlreiche graugelbliche Herde. Bauchorgane frei. Ueberall die Bacillen auf Schnitten nachweisbar.

Ebenso ist durch die Section geliefert der Nachweis der Infectio per os bei einem dritten Kaninchen, welches mit einem anderen, in die vordere Augenkammer geimpften Thiere zusammengesessen hatte. Oberlippe stark geschwollen, von einer gelblichen derben Masse durchsetzt. Von dieser Stelle aus ziehen sich graugelbe, speckige Streifen bis zum Auge und noch in die Orbita hinein. Der Oberkieferknochen erscheint mit afficirt. Drüsen am Halse rechts sind geschwollen und käsig infiltrirt. In der Lunge zwei fast markstückgrosse gelbe Herde, von necrotischem Gewebe umgeben; zahlreiche kleinere Herde in pneumonischen Partien eingestreut; einer von diesen mit fibrinösem Exsudat bedeckt. Im Herzen 6 Knoten, 5 im linken, einer im rechten Ventrikel. Milz, Leber und Nieren frei· In den untersuchten Herden finden sich die Bacillen.

Wir haben hiermit zwei Beispiele von exquisiten, infectiösen, durch Bacillen bedingten Diphtherien. Bei beiden beginnt der Process da, wo das infectiöse Secret mit der Schleimhaut in Berührung gekommen ist. Ob in diesen Fällen eine Läsion der Schleimhaut der Infection vorausgegangen ist, scheint mir sehr zweifelhaft. Ein Bacillus, welcher mit Leichtigkeit Muskel ja sogar Knochengewebe zerstört, dürfte durch eine dünne Epithellage kaum zurückgehalten werden. Wahrscheinlich bedürfen diese Bacillen, um in den Körper der Thiere einzudringen, nur der Möglichkeit, an irgend einer Schleimhautstelle eine Zeit lang ungestört liegen zu bleiben. Diese Gelegenheit bietet sich in den Umschlagsstellen der Schleimhäute, und in den natürlichen Taschen. So erklärt es sich, dass die Primäraffection bei den Kälbern so häufig in den aryepiglottischen Falten, in den Kehlkopftaschen, am Zungengrunde ihren Sitz hat, und dass bei den Kaninchen die Infection von der Innenfläche der Lippen resp. von der Umgebung eines Backzahnes ihren Ausgang nimmt. Etwa vorhandene Verletzungen sind natürlich für die Bacillen willkommene Eingangspforten.

Am Schlusse der Arbeit angelangt, müssen wir uns die Frage vorlegen: Ergeben sich aus den bisher gewonnenen Resultaten bestimmte Consequenzen für eine wirksame Bekämpfung jener mörderischen Seuchen? Wenn auch in der Kette der Beweisführung, dass die drei betrachteten Diphtherien bacillärer Natur sind, noch Glieder fehlen, so halte ich doch die öffentliche Gesundheitspflege nicht nur für gerechtfertigt, sondern sogar für verpflichtet, mit diesen Möglichkeiten zu rechnen. Besonders wichtig für die Gesundheitspflege ist die für die Kälberdiphtherie erwiesene, für die Diphtherie beim Menschen und bei der Taube in hohem Grade wahrscheinlich gewordene Anschauung, dass bei den Diphtherien die ersten Veränderungen stets da entstehen, wo das Gift eindringt, in der Mehrzahl der Fälle also in den ersten Wegen. An diesen Oertlichkeiten findet die Vermehrung des Giftes statt; von dort aus seine Weiterverbreitung nach innen und nach aussen. Es ergiebt sich hieraus die ja schon längst allgemein anerkannte Nothwendigkeit einer strengen Isolirung der erkrankten Individuen, eine Nothwendigkeit, welche durch die an den Kaninchen gemachten Beobachtungen trefflich illustrirt wird.

Es folgt daraus ferner das Postulat einer sorgfältigen Vernichtung aller von den erkrankten Individuen producirten Se- und Excrete, namentlich der Mund- und Rachenhöhle, sowie

aller mit denselben in Berührung gekommenen Gegenstände. Da bei Hustenstössen infectiöse Theilchen losgerissen, der Luft beigemengt, und später auf dem Fussboden und an den Wänden deponirt werden können, so ist eine Desinfection der von den Kranken bewohnten Räume gleichfalls unerlässlich. Da Oberflächenläsionen ein wichtiges prädisponirendes Moment für die Erkrankungen darstellen, so erheischt die Prophylaxe ein sorgfältiges Fernhalten aller derartige Läsionen bedingender Einflüsse von den gefährdeten Individuen.

Auch für die Therapie ergeben sich gewisse Consequenzen: eine möglichst frühzeitige desinfectorische Behandlung der ergriffenen Körperhöhlen und die Entfernung der primären Krankheitsproducte, eine Behandlungsweise, bei welcher Schütz[1]) stets einen schnellen Nachlass der vorhandenen allgemeinen Erscheinungen und eine schnelle Wiederkehr des Wohlbefindens der Kranken eintreten sah. Auch wenn man annimmt, dass die in den Pseudomembranen gefundenen Bacillen die Ursache der Diphtherie nicht sind, kann man nach den vorstehenden Beobachtungen nicht umhin, auf eine möglichst schnelle Entfernung jener Producte zu dringen, da in denselben Bacillen in grosser Menge meist enthalten sind, welche ein chemisches, für viele Thierspecies ausserordentlich deletär wirkendes Agens erzeugen.

Für die Nachbehandlung würde sich die längere Zeit fortgesetzte Anwendung entwicklungshemmender Mittel empfehlen.

Als fernerhin zu erstrebendes Ziel wäre endlich die wirksame Bekämpfung der durch das bacilläre Gift hervorgerufenen Intoxication ins Auge zu fassen.

Berlin, im December 1883.

[1]) Das Wesen und die Behandlung der Diphtheritis. Prag 1882.

Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin.

